V. Ghicavîi • N. Bacinschi • Gh. Gușuilă

FARMACOLOGIE

Ediția a III-a
(revizuită și completată)



Chișinău • 2019

Materialele didactice sunt prezentate conform programei la farmacologie pentru studenţii instituţiilor de medicină. Lucrarea tratează domeniul vast al farmacologiei generale și speciale. Pentru buna înţelegere a materiei, textul este expus sub formă de tabele și scheme, ilustrând clasificarea, farmacocinetica, mecanismul de acţiune, caracteristica comparativă a remediilor, indicaţiile și contraindicaţiile, reacţiile adverse. La elaborarea acestei lucrări au fost folosite materiale din monografii, îndrumare și manualele de farmacologie, biochimie, fiziologie umană și patologică.

Lucrarea se adresează studenţilor și rezidenţilor în medicină, dar și medicilor practicieni.

Recenzenţi:
Veaceslav Gonciar, profesor universitar
Constantin Babiuc, profesor universitar

Machetare computerizată: **Olivia Vieru**
Corector: **Ala Roman**

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Ghicavîi, V.
Farmacologie / V. Ghicavîi, N. Bacinschi, Gh. Gușuilă. – Ed. a 3-a (rev. și compl.). – Chișinău : S. n., 2019 (Tipogr. „Print Caro”). – 1000 pag.
400 ex.
ISBN 978-9975-56-630-8.
615(075.8)
G 48

CUPRINS

PREFAŢĂ

Farmacologia este un domeniu al medicinei care este în permanentă dezvoltare şi care reflectă, în mare măsură, nivelul înalt al progresului ştiinţelor medico-biologice, tehnice şi farmaceutice. Ca rezultat, anual pe piaţa farmaceutică apar zeci de medicamente originale noi, sute de preparate generice cu noi denumiri comerciale, în diverse forme medicamentoase. Manualul „Farmacologie" a fost elaborat în scopul de a le facilita studenţilor şi medicilor orientarea în acest vast material informativ, de a-i ajuta în sistematizarea cunoştinţelor şi în formarea gândirii farmacologice logice. E ştiut că în domeniul farmacologiei intervin, în permanenţă, modificări privind farmaco-cinetica şi farmacodinamia atât a substanţelor medicamentoase noi şi a celor deja cunoscute, cît şi a unor grupe noi de medicamente.

În ediţia de faţă autorii şi-au pus drept scop elucidarea materialului ce lipseşte în manualele respective şi expunerea lui într-o formă mai simplă, mai uşor de însuşit, incluzând concomitent şi informaţia nouă, de ultimă oră, referitoare la medicamente. Considerăm că expunerea materialului sub formă de scheme, tabele, desene, va permite obţinerea unei imagini integre privind grupa dată de medicamente, clasificarea lor, unele aspecte ce ţin de farmacodinamia sau caracteristica comparativă a preparatelor, a grupelor de substanţe.

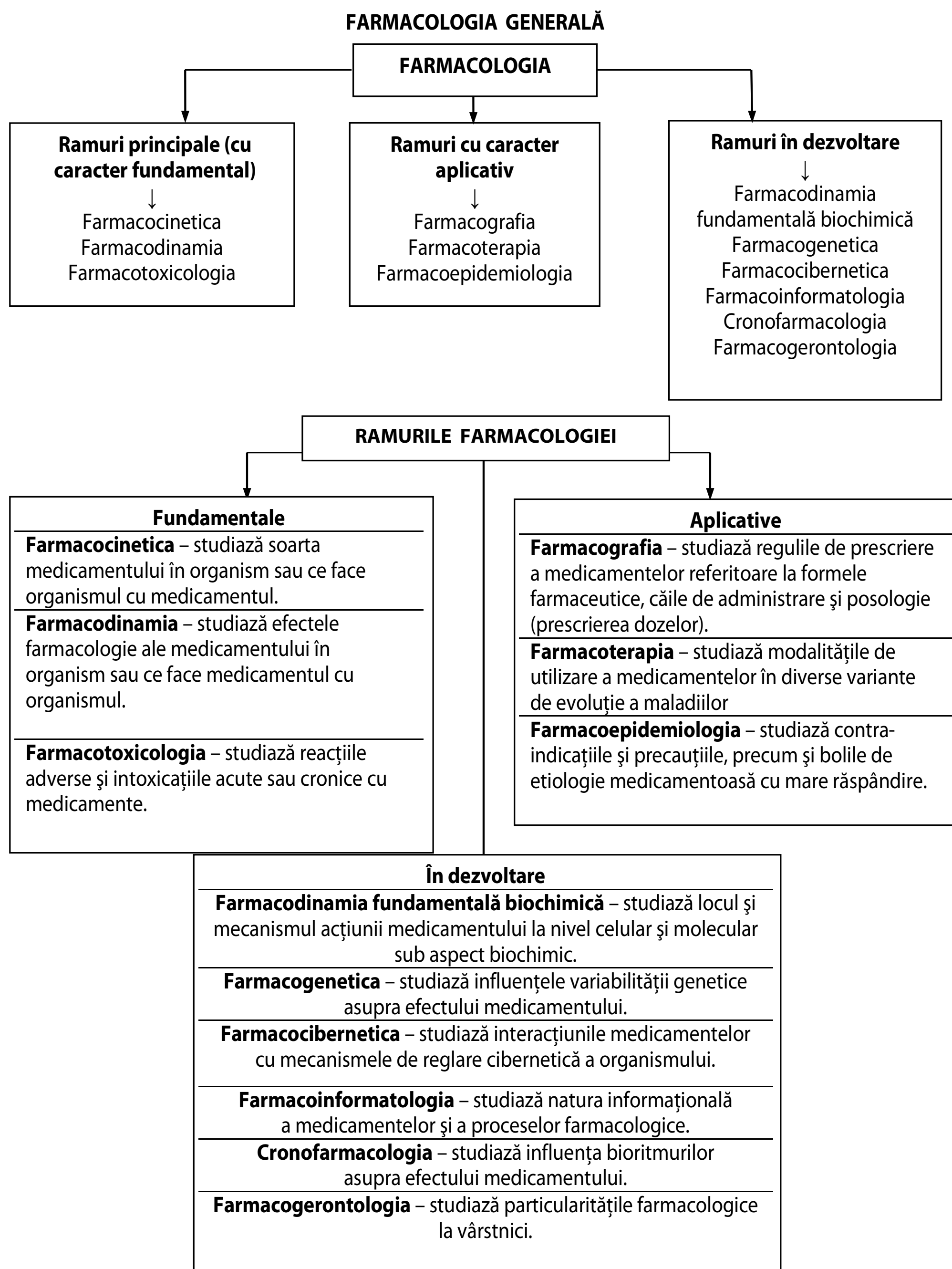
O atenţie deosebită se acordă problemelor privind stările de urgenţă, care necesită acţiuni eficiente şi competente ale medicului de orice specialitate.

Considerăm că aceste materiale didactice vor fi utile nu doar la studierea farmacologiei, dar şi la însuşirea toxicologiei, farmacoterapiei, cât şi a disciplinelor clinice, inclusiv farmacologia clinică.

Conştienţi fiind că lucrarea dată este perfectibilă, rămânem în continuare recunoscători tuturor celor care, prin observaţiile şi sugestiile lor, vor contribui la completarea materialului viitoarelor ediţii.

Manualul este rodul muncii comun al mai multor autori şi este adresat, în primul rând, studenţilor, rezidenţilor, medicilor practicieni, dar, totodată, şi tuturor celor interesaţi să urmeze, cu seriozitate şi profesionalism, o terapie corectă şi eficientă,

Profesor universitar ***V. Ghicavîi***


FARMACOLOGIA GENERALĂ
FARMACOLOGIA
Ramuri principale (cu caracter fundamental)
↓
Farmacocinetica
Farmacodinamia
Farmacotoxicologia
Ramuri cu caracter aplicativ
↓
Farmacografia
Farmacoterapia
Farmacoepidemiologia
Ramuri în dezvoltare
↓
Farmacodinamia fundamentală biochimică
Farmacogenetica
Farmacocibernetica
Farmacoinformatologia
Cronofarmacologia
Farmacogerontologia
RAMURILE FARMACOLOGIEI
Fundamentale
Farmacocinetica – studiază soarta medicamentului în organism sau ce face organismul cu medicamentul.
Farmacodinamia – studiază efectele farmacologie ale medicamentului în organism sau ce face medicamentul cu organismul.
Farmacotoxicologia – studiază reacțiile adverse şi intoxicațiile acute sau cronice cu medicamente.
Aplicative
Farmacografia – studiază regulile de prescriere a medicamentelor referitoare la formele farmaceutice, căile de administrare şi posologie (prescrierea dozelor).
Farmacoterapia – studiază modalitățile de utilizare a medicamentelor în diverse variante de evoluție a maladiilor
Farmacoepidemiologia – studiază contra-indicațiile şi precauțiile, precum şi bolile de etiologie medicamentoasă cu mare răspândire.
În dezvoltare
Farmacodinamia fundamentală biochimică – studiază locul şi mecanismul acțiunii medicamentului la nivel celular şi molecular sub aspect biochimic.
Farmacogenetica – studiază influențele variabilității genetice asupra efectului medicamentului.
Farmacocibernetica – studiază interacțiunile medicamentelor cu mecanismele de reglare cibernetică a organismului.
Farmacoinformatologia – studiază natura informațională a medicamentelor şi a proceselor farmacologice.
Cronofarmacologia – studiază influența bioritmurilor asupra efectului medicamentului.
Farmacogerontologia – studiază particularitățile farmacologice la vârstnici.

FARMACOCINETICA GENERALĂ

PARAMETRII FARMACOCINETICI

Parametrii	*Caracterizarea*
Biodisponibilitatea (B)	Cantitatea substanţei active din doza administrată într-o anumită formă medicamentoasă ce ajunge în sistemul sanguin sau la locul acţiunii şi viteza acestui proces: $\mathbf{B = C_{po}/C_{i/v} \times 100\%}$, în care $C_{p\,o}$ reprezintă concentraţia plasmatică după administrarea orală, iar $C_{i/v}$ – concentraţia plasmatică după administrarea intravenoasă.
Volumul aparent de distribuţie (Vd)	Volumul ipotetic al lichidului biologic din organism, necesar pentru distribuirea uniformă a substanţei medicamentoase, în concentraţie egală cu cea plasmatică. El se caracterizează astfel: $Vd = D/C_0$ în care: D – doza administrată (mg); C_0 – concentraţia plasmatică iniţială (mg/l).
Concentraţia plasmatică (Cpl)	Exprimă disponibilul (cantitatea) de medicament capabil să provoace efect farmacologic. Tipurile: 1) concentraţia plasmatică eficace terapeutică: a) Concentraţia plasmatică minimă (Cpl (min)) = Cpl(max) × F reziduală b) Concentraţia plasmatică maximă (Cpl (max)) = $\frac{\text{Doza} \times \text{F absorbită}}{\text{Vd} \times \text{F epurată}}$ 2) concentraţia plasmatică în echilibru (staţionară stabilă) – Css: $Css = \frac{B \times D \times T_{1/2}}{Vd \times T} \times 1{,}44$ 3) concentraţia plasmatică toxică: F – fracţie; Cpl – concentraţia plasmatică; B – biodisponibilitatea; D – doza; T – timpul între doze.
Timpul de înjumătăţire ($T_{1/2}$)	Timpul necesar scăderii la jumătate a concentraţiei de medicament în plasmă $\mathbf{T_{1/2} = 0{,}693 \times Vd/Cl_{pl}}$
Coeficientul de eliminare (Ke)	Cantitatea sau procentajul de substanţă din doza administrată ce se elimină din organism în 24 ore
Clearance-ul (Cl)	Este o măsură a vitezei de eliminare (V) a unei substanţe medicamentoase, raportată la concentraţia medicamentului (C) în lichidele biologice: $Cl = V/C$ Clearance-ul plasmatic (Clp) se apreciază după realizarea concentraţiei plasmatice constante (Cc), obişnuit în condiţiile introducerii medicamentului în perfuzie intravenoasă cu o viteză constantă (V): $Clp = V/Cc$ Clearance-ul sistemic total (Clt) este format din Cl hepatic (Clh) şi renal (Clr). Alte căi de eliminare nu se iau în consideraţie, deoarece sunt mai puţin importante pentru eliminare. $Clt = Clh + Clr$ Clearance-ul renal reflectă excreţia preparatului cu urina, cel hepatic se caracterizează prin inactivarea metabolică a remediului medicamentos în ficat (Cl metabolic) şi eliminarea lui cu bila (Cl biliar).

CĂILE DE ADMINISTRARE

Fără afectarea pielii	Cu afectarea pielii (parenterale)
a. Prin tubul digestiv - orală (enterală) - sublinguală (perlinguală) - rectală - intrabucală	**d. Intravasculare** - intravenoasă - intraarterială - intracardiacă - intralimfatică
b. Topică - cutanată (transdermală) - oculară - prin electroforeză	**e. Extravasculară** - subcutanată - intramusculară
c. Intracavitare - inhalatorie - intravaginală - intrauretrală - intranazală	**f. Intraseroase** - intraperitoneală - intrapleurală - intrapericardiacă - intraarticulară - intraventriculară - subarahnoidiană

CALEA ORALĂ (ENTERALĂ)

Particularităţile	- absorbţie prin mucoasa gastrică sau/şi intestinală; - prezenţa sucului gastric sau intestinal ce conţin HCl, enzime, bilă. etc.; - suprafaţă de absorbţie mare sau foarte mare; - vascularizare bogată sau foarte bogată; - variaţii foarte mari ale pH-ului: 1-3 în stomac, 4,8-8,2 în intestin; - timpul de contact dependent de peristaltism; - sângele venos drenează prin vena portă; - se absorb preponderent substanţele cu masă moleculară mică, liposolubile şi hidrosolubile neionizate.
Avantajele	- cale fiziologică, acceptabilă pentru autoadministrare; - comodă pentru tratamentul de întreţinere (de durată) şi utilizarea medicamentelor de tip retard; - se pot forma compuşi activi ai medicamentelor; - prin formele medicamentoase respective se pot administra preparatele cu gust sau miros neplăcut, cu acţiune iritantă.
Dezavantajele	- latenţă de acţiune relativ mare; - biodisponibilitate variabilă (mai redusă ca la căile parenterale), dependentă de un şir de factori fiziologici şi patologici; - medicamentele se supun efectului primului pasaj intestinal şi hepatic; - nu poate fi utilizată la bolnavii în stare de comă, cu vomă, în crize convulsive, la sugari.
Formele medicamentoase	- comprimate obişnuite sau retard; - drajeuri, capsule, pulbere, soluţii, suspensii, emulsii, infuzii, decocturi, tincturi, extracte, sisteme cu eliberare controlată, forme cu transportori la ţintă (lipozomi, anticorpi).

CALEA SUBLINGUALĂ (SAU PERLINGUALĂ)

Particularităţile	- mucoasa sublinguală subţire, bine vascularizată; - suprafaţa de absorbţie mică; - timpul de contact scurt datorită secreţiei salivare permanente; - pH-ul mediului 6,2-7,2; - sângele venos drenează în sistemul venos cefalic, apoi în vena cavă superioară, ocolind bariera hepatică; - se absorb substanţele cu lipofilitate mare.
Avantajele	- absorbţia rapidă cu latenţă scurtă de acţiune; - nu se degradează sub influenţa sucurilor digestive; - nu se supun primului pasaj intestinal şi hepatic.
Dezavantajele	- nu se pot folosi medicamentele cu acţiune iritantă şi gust neplăcut; - înghiţirea unei părţi din substanţa activă datorită secreţiei salivare permanente.
Formele medicamentoase	- soluţii pentru utilizare sub formă de picături; - comprimate sublinguale (de dimensiuni mici) cu dizolvare rapidă; - granule, pelicule solubile.

CALEA RECTALĂ

Particularitățile	- membrană lipidică cu pori şi suprafață mică; - pH-ul 5,5 – 7,5; - venele hemoroidale inferioare şi mijlocii drenează sângele în vena cavă inferioară, ocolind vena portă; - vena hemoroidală superioară drenează sângele în vena portă; - se absorb substanțele lipo- sau hidrosolubile.
Avantajele	- ocolirea preponderentă a primului pasaj intestinal şi hepatic; - nu se supun acțiunii sucului digestiv; - comodă la copii, bolnavii comatoşi şi cu vome, intoleranță gastrică.
Dezavantajele	- absorbție incompletă şi inegală cu variații ale concentrației şi efectului; - dozele cu 25-30% mai mari ca la calea orală; - suprafață mică de absorbție; - apariția efectului de respingere cu diminuarea timpului de contact.
Formele medicamentoase	- supozitoare; - soluții, mucilagii (clisme sau microclisme).

CARACTERIZAREA CĂILOR TOPICE

CALEA CUTANATĂ

Particularitățile	- calea transfoliculară – la nivelul foliculilor piloşi şi glandelor sebacee; - calea transdermică – la nivelul epidermei în care se disting: a) stratul lipidic foarte uşor permeabil; b) stratul cornos cu keratină, practic impermeabil, ce reglează schimburile cutanate; c) stratul Malpighi cu o permeabilitate selectivă. - pielea este permeabilă pentru: a) gaze (H_2S, HCN etc.); b) substanțe volatile; c) substanțe organice liposolubile cu masă moleculară mică. - poate fi utilizată pentru acțiune locală, reflexă şi sistemică; - absorbția e dependentă de starea fiziologică sau patologică a pielii, precum şi de proprietățile substanțelor.
Formele medicamentoase	- soluții apoase, alcoolice şi uleioase; - emulsii, suspensii, geluri, unguente, paste, creme, emplastre; - TTS – sisteme terapeutice transdermice – rezervoare foarte mici cu substanță activă îmbibată pe o matrice având şi un strat adeziv, ce se poate fixa pe piele la nivelul brațului, precordial etc. Substanța activă se cedează controlat, constant, printr-o membrană semipermeabilă.

CALEA OCULARĂ

Locul aplicării	***Particularitățile utilizării***	***Condițiile de absorbție***
- conjunctivă; - cornee (calea transcorneeană); - secreția lacrimară (pH=7,4 şi presiunea osmotica -0,9%).	- acțiune locală în glaucom, conjunctivite, leziuni oculare; - forme medicamentoase: soluții apoase sterile, unguente, sisteme terapeutice oftalmice, plante terapeutice solubile, lentile simple hidrofile.	Membrană lipidică cu pori, ce este permeabilă pentru medicamentele liposolubile şi neionizate, limitat permeabilă pentru preparatele hidrofile şi cu molecule relativ mari.

Factorii ce influențează absorbția oculară dependenți de:

medicament	**organism**
1. tonicitatea soluției: sunt preferabile soluțiile izotone; cele hipertone sunt relativ bine tolerate, dar nu cresc permeabilitatea corneeană; soluțiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar pot produce ulcerații corneene datorită fenomenului de osmoză; 2. pH-ul – este preferabil pH-ul 7,4-8; s-a constatat că cele cu pH-ul 7,4-9,6 nu sunt iritante.	1. fiziologici – prezența proteinelor lacrimale; secreția şi scurgerea lacrimală; 2. patologici – leziunile epiteliale, inflamațiile.

CALEA INTRAVENOASĂ

Particularitățile	- administrarea direct în sângele venos cu omiterea etapei de absorbție; - timp de transport scurt; - administrarea prin bolus sau perfuzie permanentă; - se introduc substanțe exclusiv hidrosolubile; - pot fi administrate soluții iritante pentru țesuturi; - se evită efectul primului pasaj intestinal şi hepatic, dar este posibil cel pulmonar; - nu se introduc: a) soluții uleioase; b) substanțe ce produc hemoliză; c) substanțe ce precipită proteinele plasmatice; d) suspensii şi emulsii obişnuite.
Avantajele	- perioadă latentă scurtă ce face posibilă administrarea în cazuri de urgență; - doza poate fi controlată exact; - permite de a asigura prin perfuzie un nivel constant plasmatic şi de lungă durată; - pot fi administrate volume mari de soluții (500 ml şi mai mult).
Dezavantajele	- este relativ riscantă deoarece poate produce reacții adverse grave: a) frisoane şi reacții febrile; b) reacții anafilactice şi anafilactoide; c) declanşarea insuficienței cardiace; d) embolii (suspensiile, emulsiile); e) hemoliză; f) creşterea presiunii arteriale; - soluțiile trebuie să fie sterile şi apirogene; - necesită asistența personalului medical.
Formele medicamentoase	- soluții apoase; - emulsii ulei–apă extrem de fine (foarte rar).

CARACTERISTICA CĂILOR EXTRAVASCULARE

Particularitățile	***Intramusculară***	***Subcutanată***
Absorbția	La nivelul endoteliului capilarelor din țesutul muscular, ce reprezintă o membrană lipidică cu pori mari.	La nivelul endoteliului capilarelor din țesutul adipos subcutanat, ce reprezintă o membrană lipidică.
Rețeaua de capilare sanguine şi limfatice	mai bogată	mai redusă
Inervația senzitivă	mai redusă	mai bogată
Timpul de absorbție	mai scurt	mai lung
Volumul soluției	- 2-20 ml (preferabil până la 5ml); - masa moleculară sub 3000 daltoni.	- 0,5-2 ml (rar mai mult); - masa moleculară sub 3000 daltoni.
Caracterul substanțelor	- lipo- şi hidrosolubile izotone sau uşor hipertone.	- lipo- şi hidrosolubile izotone.
Avantajele	- în majoritatea cazurilor absorbție mai rapidă decât pe cale enterală; - posibilitatea de a forma depozite cu eliberare lentă şi cu acțiune durabilă; - posibilitatea de a fi utilizate în cazurile de urgență.	
Dezavantajele	- nu pot fi administrate soluții iritante, hipertone; - deseori persistă incomoditatea administrării şi necesitatea personalului medical; - există posibilitatea infectării; - soluțiile trebuie să fie sterile.	
Formele medicamentoase	- soluții apoase, uleioase sau cu alți solvenți; - suspensii microcristaline; - forme de depozit.	- soluții apoase; - suspensii foarte fine; - implante subcutanate; - micropompe osmotice.

CARACTERIZAREA CĂILOR INTRACAVITARE

CALEA INHALATORIE

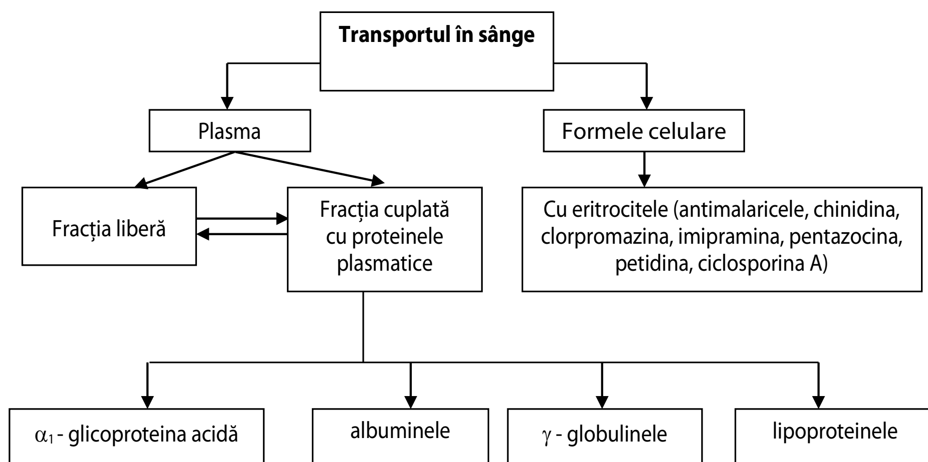
Particularitățile	- absorbția prin mucoasa bronşiolară şi epiteliul alveolar; - epiteliul alveolar are o suprafață mare şi rețea capilară bogată; - substanțele lipo- şi hidrofile - prin mucoasa bronşiolară; - substanțele gazoase, volatile , lipo- şi hidrofile- prin epiteliul alveolar; - sunt necesare doze mai mici decât pentru calea anterală; - evitarea efectelor generale, sistemice; - dependența de diametrul particulelor şi starea căilor respiratorii.
Formele medicamentoase	- aerosoli sub formă de soluții apoase sau pulbere inhalatorii; - gaze şi lichide volatile administrate cu ajutorul unui aparataj special.

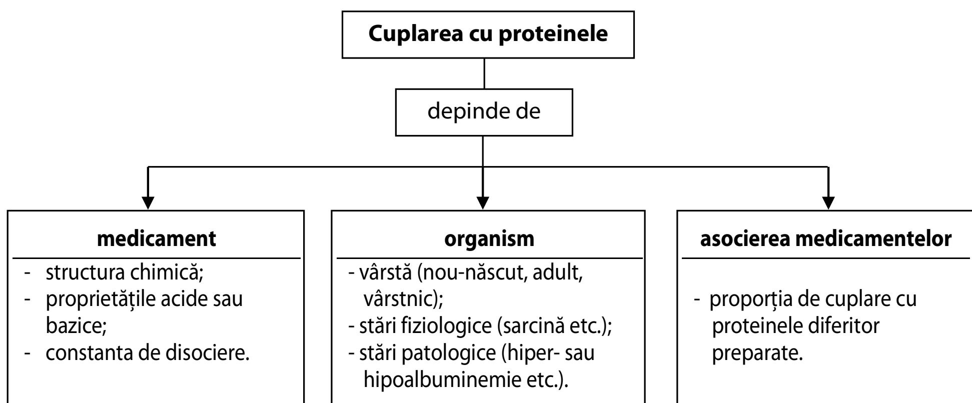
PARTICULARITĂȚILE ABSORBȚIEI REMEDIILOR MEDICAMENTOASE DIN TUBUL DIGESTIV

Parametrii	***Absorbția***	
	se măreşte	***se micşorează***
În mediul acid	a remediilor acide pH=2,5 sânge pH=7,4	a remediilor alcaline pH=2,5 sânge pH=7,4
În mediul alcalin	a remediilor alcaline pH=8,0 sânge pH=7,4	a remediilor acide pH=8,0 sânge pH=7,4
Motilitatea	de obicei la reducerea motilității	de obicei la sporirea motilității
Vascularizarea	la vasodilatație	la vasoconstricție
Alimentația	la administrarea hranei preponderent lichide	la administrarea hranei consistente
	a remediilor cu proprietăți acide la administrarea cu sucuri de fructe şi legume (pH 2 - 4,3)	a remediilor cu proprietăți bazice la administrarea cu sucuri de fructe şi legume (pH 2-4,3)
	a remediilor liposolubile la administrarea hranei bogate în grăsimi	la administrarea hranei bogate în substanțe de balast
	când hrana contribuie la formarea compuşilor activi (preparatele fierului trivalent se transformă în fier bivalent la administrarea produselor bogate în vitamina C)	când formează cu componenții alimentari chelați – compuşi inactivi (de exemplu, tetraciclinele cu ionii metalelor bivalente)
	dacă hrana provoacă vasodilatație	dacă hrana provoacă vasoconstricție

DISTRIBUIREA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

Transportul în sânge	Transportarea medicamentelor de la nivelul capilarelor căii de absorbție la nivelul capilarelor țesutului-țintă.
Difuziunea în țesuturi	Trecerea medicamentelor din compartimentul intravascular în: a) interstițial prin membrana capilară; b) intracelular prin membrana celulară.
Distribuirea propriu-zisă	Distribuirea în compartimentele hidrice (intravascular, intercelular, intracelular) şi în țesuturi (uniformă, selectivă, bifazică).
Fixarea în țesuturi	Stocarea, legarea cu proteinele (plasmatice şi tisulare) şi cu substratele receptoare.


Transportul în sânge
Plasma
Formele celulare
Fracția liberă
Fracția cuplată cu proteinele plasmatice
Cu eritrocitele (antimalaricele, chinidina, clorpromazina, imipramina, pentazocina, petidina, ciclosporina A)
α1 - glicoproteina acidă
albuminele
γ - globulinele
lipoproteinele


Cuplarea cu proteinele
depinde de
medicament
- structura chimică;
- proprietățile acide sau bazice;
- constanta de disociere.
organism
- vârstă (nou-născut, adult, vârstnic);
- stări fiziologice (sarcină etc.);
- stări patologice (hiper- sau hipoalbuminemie etc.).
asocierea medicamentelor
- proporția de cuplare cu proteinele diferitor preparate.

CUPLAREA MEDICAMENTELOR CU PROTEINELE

Proteinele	*Medicamentele ce se cuplează*	
	Caracterul	*Grupele*
Albuminele (35-55g/l sau 0,6mmol/l)	Cu proprietăţi acide care la pH-ul plasmei disociază în proporţie mare şi se leagă de sediile cationice prin legături ionice (NH_3^+). Aceste sedii sunt într-un număr redus (1-6) şi pentru ele pot concura medicamentele cu caracter acid.	- antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină, ibuprofen, ketoprofen, acid flufenamic, salicilaţii); - antiepilepticele (fenitoină, acid valproic, diazepam etc.); - anticoagulantele indirecte (acenocumarol, etilbiscumacetat, warfarină etc.) - diureticele (acid etacrinic, furosemid, tiazidele); - penicilinele; - sulfamidele antimicrobiene; - sulfonamidele antidiabetice (glibenclamidă, tolbutamidă, clorpropamidă etc.).
α_1 - glico-proteina acidă (2-4 mg/l sau 0,01-0,02 mmol/l)	Substanţele cu proprietăţi bazice ce la pH-ul plasmei disociază în proporţie mică.	- beta-adrenoblocantele (propranolol, alprenolol etc.); - antidepresivele triciclice (amitriptilină, imipramină); - antiaritmicele (chinidină, lidocaină, verapamil, fenitoină etc.); - neurolepticele (clorpromazină şi alte fenotiazinice); - α_1 - adrenoblocantele (prazosină); - macrolidele (eritromicină); - dipiridamolul.
Lipoproteinele	Preponderent pentru substanţele cu proprietăţi slab bazice.	- neurolepticele (clorpromazină); - tetraciclinele; - chinidina.
γ - globulinele		- tubocurarina; - morfina, fenadona, codeina etc.

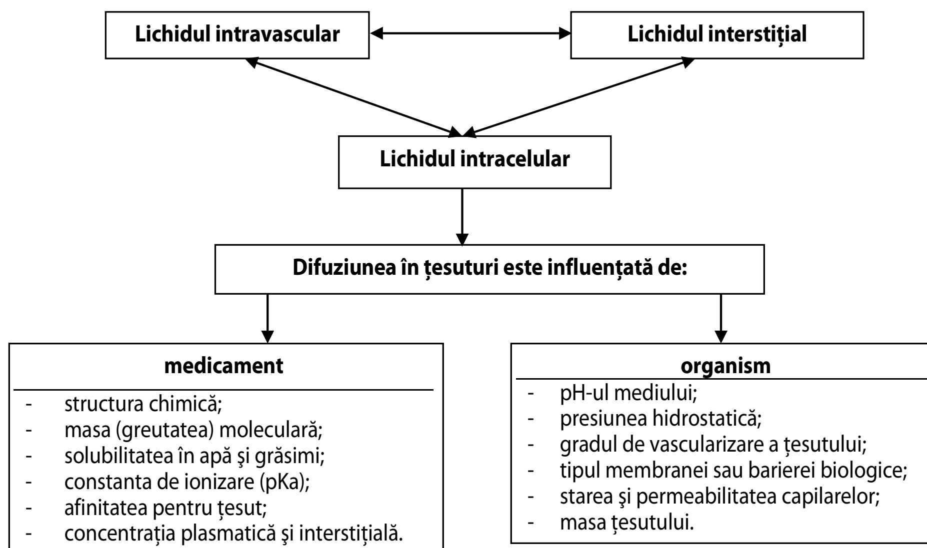
FRACŢIA LIBERĂ ŞI CUPLATĂ

Fracţia	*Importanţa*
Liberă	- responsabilă de efectul farmacologic; - capabilă să penetreze prin membranele şi barierele fiziologice; - se supune biotransformării; - se poate elimina mai rapid; - determină o latenţă mai mică, o potenţă mai mare şi o durată mai scurtă de acţiune.
Cuplată	- este neactivă farmacologic; - reprezintă un "depozit" sanguin; - are o latenţă şi durată mai mare de acţiune, intensitate mai redusă a efectului; - se metabolizează şi se elimină mai lent; - limitează procesele de difuziune prin membranele şi barierele fiziologice şi distribuţia; - creşte hidrosolubilitatea preparatelor liposolubile cu consecinţe pozitive; - poate căpăta proprietăţi antigenice; - la proporţia de cuplare cu proteinele peste 90% se pot constata interacţiuni medicamentoase.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI DISTRIBUȚIEI

Parametrii	*Caracterizarea*
Concentrația plasmatică	Exprimă disponibilul (cantitatea) de medicament capabil să provoace efect farmacologic. Particularitățile: - exprimă, mai adecvat, corelația cu concentrația medicamentului la locul de acțiune; - este o reflectare relativă şi aproximativă a concentrației medicamentului la locul de acțiune, deoarece efectul biologic depinde de concentrația în țesutul țintă; - corelarea efectului farmacologic cu concentrația plasmatică este valabilă numai după realizarea echilibrului între concentrația plasmatică şi cea tisulară; - durata efectului medicamentului este mai mare decât durata menținerii concentrației plasmatice eficace, deoarece preparatul persistă, de regulă, un timp mai îndelungat în țesuturi; - eficacitatea terapeutică corelează mai bine şi mai direct cu ea decât cu doza medicamentului; - poate fi estimat mai bine riscul reacțiilor adverse; - este deosebit de utilă în aprecierea eficacității şi riscului reacțiilor adverse la pacienții cu afecțiuni patologice grave (insuficiență renală, hepatică, cardiovasculară); - este necesară determinarea ei în cazul indicelui sau diapazonului terapeutic mic, variații individuale semnificative; corelație strânsă dintre efect şi nivelul plasmatic. Tipurile: 1) concentrația plasmatică eficace terapeutică: a) Concentrația plasmatică minimă (Cpl (min)) = Cpl(max) $\times$ F reziduală b) Concentrația plasmatică maximă (Cpl (max)) = $\frac{\text{Doza} \times \text{F absorbită}}{\text{Vd} \times \text{F epurată}}$ 2) Concentrația plasmatică în echilibru (staționară stabilă) – Css $Css = \frac{B \times D \times T_{1/2}}{Vd \times T} \times 1{,}44$ 3) concentrația plasmatică toxică F – fracția; Cpl – concentrația plasmatică; B – biodisponibilitatea; D – doza; T – timpul între doze.
Volumul aparent de distribuție (Vd)	Volumul ipotetic de lichid, în care substanța medicamentoasă este distribuită uniform, având concentrație egală cu cea plasmatică Vd=D/Cpl. Se exprimă în: a) litri, dacă doza este dată în mg, iar Cpl în mg/l; b) litri/kg, dacă doza este dată în mg/kg, iar Cpl în mg/l. - Vd se determină la administrarea intravenoasă; - Vd aparent nu corespunde întotdeauna cu Vd real: a) dacă preparatul se cuplează în proporție mare cu proteinele plasmatice, Vd aparent este mai mic decât Vd real (de exemplu, fenilbutazona se cuplează 98%, Vd aparent = 8%); b) dacă medicamentul se leagă preponderent de proteinele tisulare, Vd aparent este mai mare decât Vd real (Vd aparent al digoxinei = 500 l, ceea ce depăşeşte volumul apei totale din organism); c) Vd aparent se poate modifica la asocierea a două substanțe ce se cuplează intens cu proteinele. El creşte la preparatul cu afinitate mai mică, din cauza deplasării de pe proteine. - în cazul unei stări de echilibru, Vd este determinat astfel: cantitatea de medicament (Q) raportată la concentrația de echilibru: (Css) $\rightarrow$ Vd (ss) = Q/Css. - în dependență de valorile Vd, se poate determina în ce compartimente se distribuie medicamentul: a) 3 – 5 *l* sau 0,07 *l*/kg – intravascular; b) 10 – 14 *l* sau 0,1 – 0,2 *l*/kg – interstițial; c) 20 – 35 *l* sau 0,3 – 0,5 *l*/kg – intracelular.

DIFUZIUNEA ÎN ȚESUTURI



REGULI GENERALE DE TRANSPORT PRIN MEMBRANE

1. Foarte uşor trec moleculele cu coeficient înalt de repartiție: lipide/apă.
2. Uşor trec substanţele cu: a) masă moleculară mică; b) lipofilitate mare; c) nedisociate.
3. Greu trec substanţele: a) cu masă moleculară mare; b) cuplate cu proteinele; c) ionizate (disociate).

Tipurile de transport prin membrane

Pasiv
- filtrare;
- difuziune simplă.

Specializat
- transport activ;
- difuziune de schimb;
- difuziune facilitată;
- pinocitoză.

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ TRANSPORTUL PRIN MEMBRANELE BIOLOGICE

Dependenți de substanța medicamentoasă	Dependenți de membrană	Dependenți de mediul de pe cele 2 suprafețe ale membranei
- structura chimică; - masa moleculară; - constanta (pKa) şi gradul de ionizare; - liposolubilitatea; - doza şi concentrația.	- tipul membranei; - lipidele; - porii; - sistemele active de transport; - polarizarea; - starea fiziologică sau patologică.	- pH-ul mediului; - proteinele; - vascularizarea şi debitul sanguin; - alte substanţe.

PARTICULARITĂȚILE TIPURILOR DE TRANSPORT PRIN MEMBRANE

Itrarea	- prin pori sau discontinuități ale membranei lipidice, umplute cu apă; - presupune un flux al apei, determinat de diferenţele de presiune hidrostatică şi osmotică; - are loc după gradientul de concentrație sau electrochimic; - penetrează medicamentele hidrosolubile cu masă moleculară mică (sub 150 daltoni) prin epiteliul mucoasei gastro-intestinale, epidermis, dar mai mare (30000 daltoni) – prin endoteliul capilarelor
Difuziunea simplă	- la nivelul complexului lipoproteic membranar; - trec uşor medicamentele liposolubile şi neionizate; - are loc după gradientul de concentrație fără consum de energie; - este în funcție de gradul de ionizare şi deci de relația dintre pK şi pH, precum şi de constanta de permeabilitate.
Transportul activ	- necesită sisteme de transport; - are loc cu consum de energie; - este limitat în unitate de timp; - funcționează, de regulă, contra gradientului de concentrație sau potențialului electric; - trec substanţele ionizate şi cu masă moleculară mare; - se caracterizează printr-o specificitate sterică.
Difuziunea facilitată	- se efectuează cu sisteme de transport; - se efectuează după gradientul de concentrație sau electric; - nu se consumă energie.
Difuziunea de schimb	- transportul în celulă a unei substanţe, iar din celulă a alteia, folosind acelaşi sistem transportor.
Pinocitoza	- înglobarea de către celulă a picăturii ce conține substanța dizolvată cu formarea veziculei, ce se detaşează de membrană şi se deplasează în citoplasmă; - are loc cu consum de energie.

CARACTERISTICELE DE PERMEABILITATE ALE UNOR MEMBRANE BIOLOGICE (după V. Stroescu, 1999)

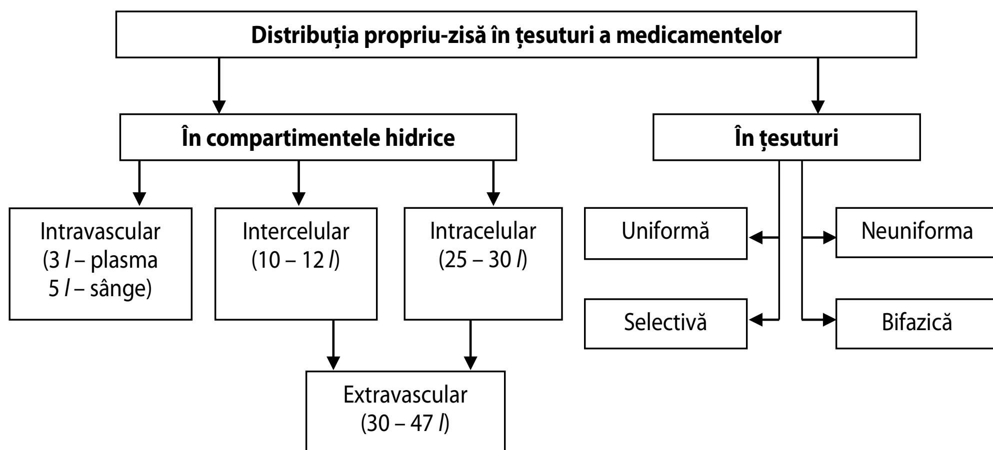
Caracteristicele de permeabilitate	**Membranele biologice**
Membrană lipidică uşor permeabilă pentru medicamentele lipofile şi neionizate.	- pielea; - mucoasa bucală; - mucoasa gastrică; - bariera sânge /lichid cerebrospinal (+ transport activ); - bariera sânge /creier (+ transport activ); - epiteliul tubular renal (+ transport activ).
Membrană lipidică cu pori, bine permeabilă pentru medicamentele lipofile şi neionizate, şi limitat permeabilă pentru medicamentele hidrofile şi cu masa moleculară relativ mare.	- mucoasa intestinului subțire (+ transport activ); - mucoasa colonului şi rectului; - mucoasa oculară; - mucoasa nazală; - mucoasa vezicii urinare; - bariera sânge /lapte.
Membrană lipidică, cu pori mari, permeabilă pentru medicamentele lipofile, hidrofile şi cele cu masă moleculară mare.	- alveolele pulmonare; - capilarele din piele şi muşchi; - placenta (+ transport activ); - bariera sânge /ficat şi ficat /bilă (+ transport activ); - bariera creier / sânge (+ transport activ).
Membrană poroasă permeabilă pentru medicamentele cu masă moleculară până la 50 000.	- glomerulii renali.

CARACTERIZAREA MEMBRANELOR ŞI BARIERELOR BIOLOGICE

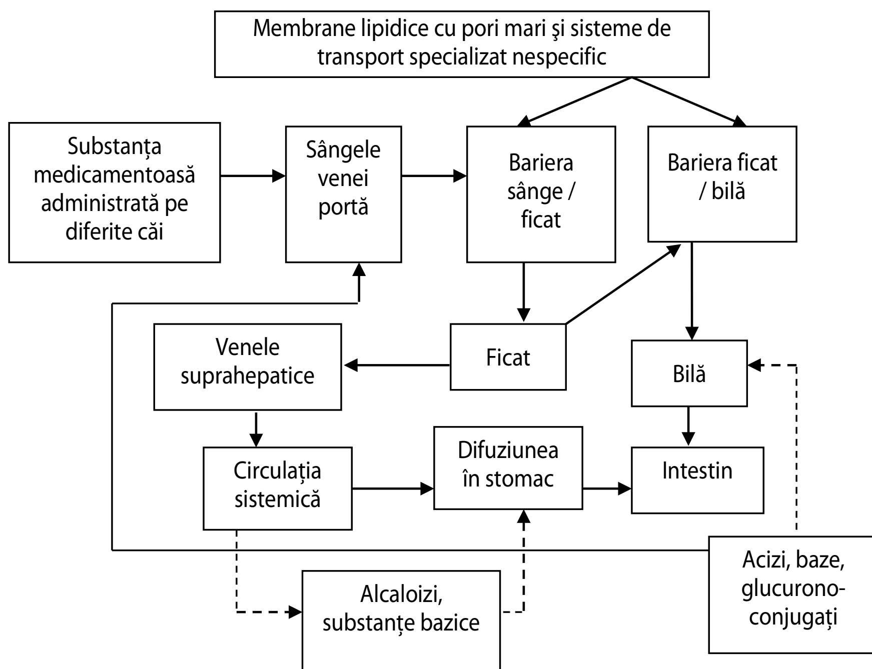
<table>
<tr><th>Parametrii</th><th colspan="2">Caracterizarea</th></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="2">2</td></tr>
<tr><td colspan="3">a. Membrana capilară</td></tr>
<tr><td>Structura</td><td colspan="2">1. endoteliu (celule pavimentoase, unistratificate legate de o substanţă ce le cimentează cu pori de 60-80 A^0);
2. membrana bazală;
3. periteliu (ţesut conjunctiv lax cu fibre de reticulină şi de colagen).</td></tr>
<tr><td>Tipul</td><td colspan="2">Membrană lipidică cu pori mari şi suprafaţă foarte mare.</td></tr>
<tr><td>Mecanismele de difuziune</td><td colspan="2">a) filtrare – moleculele cu masa moleculară până la 60 000;
b) difuziune simplă;
c) transport specializat.</td></tr>
<tr><td>Substanţele ce difuzează</td><td colspan="2">1. gazoase – O_2 , CO_2;
2. energetice – glucoza, acizii graşi, vitaminele etc.;
3. plastice – aminoacizii, acizii graşi, calciul etc.</td></tr>
<tr><td>Factorii ce influenţează</td><td colspan="2">1. pH-ul mediului;
2. presiunea hidrostatică a sângelui;
3. gradul de vascularizare şi persistenţa de capilare active;
4. permeabilitatea capilară;
5. masa ţesutului;
6. stările patologice.</td></tr>
<tr><td colspan="3">b. Bariera hemato-encefalică</td></tr>
<tr><td>Structura</td><td colspan="2">I. Sânge – creier:
a) endoteliul capilarelor cerebrale (cu celule mai strâns unite între ele);
b) stratul de mucopolizaharide;
c) ţesutul glial (neuroglia → astrocite) → ţesut de protecţie şi nutriţie.
Straturile b) şi c) sunt prezente doar la 85% din capilarele cerebrale.
II. Sânge – lichid cefalo-rahidian (LCR):
a) endoteliu capilar → plexul coroid;
b) epiteliu.
III. LCR – creier;
IV. Creier – sânge;
V. LCR – sânge.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Tipul</td><td>- sânge – creier;
- sânge – LCR.</td><td>membrane lipidice cu sisteme de transport.</td></tr>
<tr><td>- creier – sânge;
- LCR – sânge.</td><td>membrane lipidice cu pori mari şi cu sisteme de transport specializat.</td></tr>
<tr><td>Mecanismele de difuziune</td><td colspan="2">- difuziune pasivă;
- transport specializat.</td></tr>
<tr><td>Substanţele ce difuzează</td><td colspan="2">- liposolubile, în dependenţă de coeficientul de repartiţie lipide/apă;
- substanţele neionizate;
- medicamente polare ce au structură similară cu substanţele fiziologice.</td></tr>
<tr><td>Factorii ce influenţează</td><td colspan="2">- vârsta;
- gradul de vascularizare;
- afinitatea substanţei pentru creier;
- coeficientul de partiţie lipide/apă;
- stările patologice (inflamaţia etc.).</td></tr>
</table>

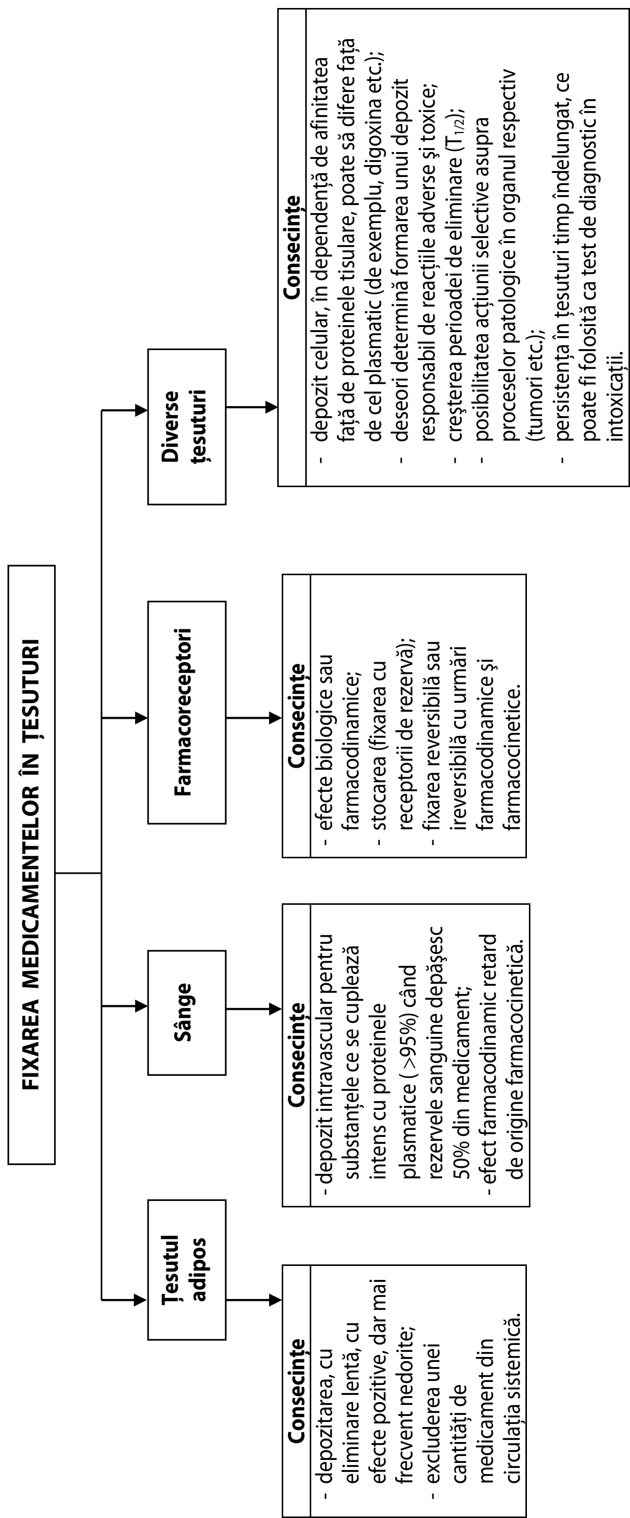
1	2
c. Epiteliul glandelor mamare	
Structura	- endoteliul capilar; - epiteliul glandelor mamare.
Tipul	- membrană lipidică cu pori, ce separă două medii cu pH diferit (7,4 – în sânge și 6,4 -7,0 – în lapte).
Mecanismele de difuziune	- difuziune pasivă; - transport specializat.
Substanțele ce difuzează	- lipofile; - neionizate hidrosolubile; - cu masă moleculară relativ mică.
Factorii ce influențează	- pH-ul mediilor (duce la acumularea substanțelor bazice); - intensitatea vascularizării; - intensitatea lactației; - particularitățile preparatelor.
d. Placenta	
Structura	- endoteliul capilarelor vilozitare; - strat subțire de țesut conjunctiv; - lamele citoplasmatice ale sinciţiotrofoblastului.
Tipul	membrană lipidică cu pori mari şi suprafață mare dintre sângele matern şi cel fetal.
Mecanismele de difuziune	**A. de la mamă la făt:** - difuziune pasivă; - transport specializat (activ şi prin pinocitoză). **B. de la făt la mamă:** - difuziune pasivă.
Substanțele ce difuzează	**A. De la mamă la făt:** - hidrosolubile (vitamine, hormoni etc.); - liposolubile; - acizi slabi cu pKa > 4,3, nedisociate; - baze slabe cu pKa < 8,5, nedisociate; - ioni, medicamente polare cu sisteme specializate; - glucoză, aminoacizi (difuziune de schimb); - imunoglobuline (prin pinocitoză). **B. De la făt la mamă:** - nedisociate, liposolubile şi hidrosolubile.
Factorii ce influențează	- suprafața placentei (creşte pe măsura creşterii termenului gravidității); - fluxul sanguin placentar; - prezența sistemelor de transport prezente la mamă şi absente la făt; - sisteme enzimatice (prezente la mamă şi absente la făt → moment pozitiv la făt, deoarece nu pot apărea metaboliți hidrosolubili); - sisteme neenzimatice (prezente la făt, ce duc la formarea unor metaboliți, ce se concentrează la făt).
e. Membrana celulară	
Structura	- strat bimolecular fosfolipidic, perpendicular pe suprafața membranei, cu părți polare spre extremități şi două structuri glicoproteice aşezate spre extremitățile stratului lipidic, care formează: a) pori (8A^0); b) transportori („cărăuşii”); - grosimea 100A^0 şi este polarizată electric.
Tipul	membrană lipidică cu pori mici şi sisteme de transport ce desparte mediul intracelular cu un pH mai acid de cel interstițial şi sanguin.
Mecanismele de difuziune	- pasiv (filtrare, difuziune simplă); - specializat (activ, difuziune facilitată, de schimb, pinocitoză).
Substanțele ce difuzează	- hidrosolubile, cu masa moleculară sub 100 daltoni – prin pori; - liposolubile, cu masa moleculară sub 350 daltoni – prin stratul lipidic; - substanțele alcaline se concentrează mai mult, deoarece disociază în celulă la un pH mai acid; - liposolubile, difuzează reciproc în celulă şi înapoi; - cele polare – prin sisteme de transport.
Factorii ce influențează	- pH-ul: intracelular, interstițial, sanguin; - concentrația: plasmatică, interstițială, intracelulară.

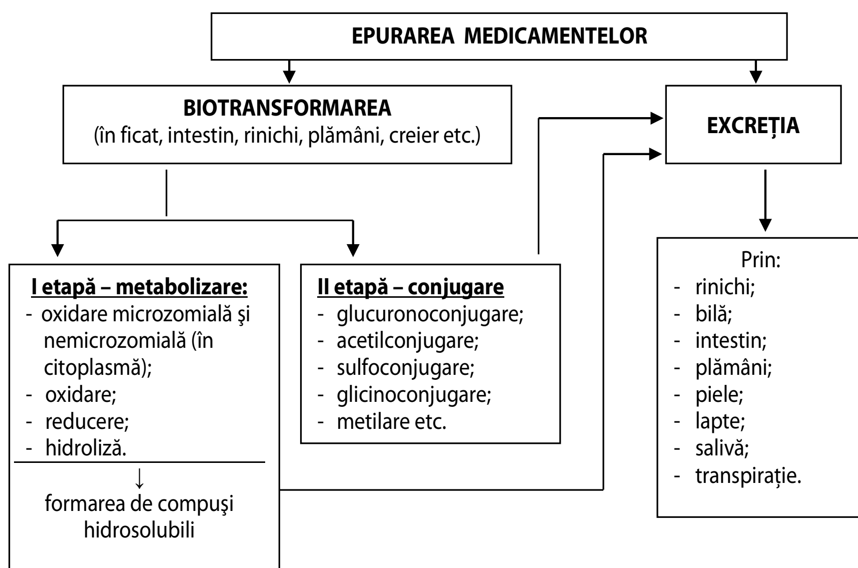
1	2
f. Pielea	
Structura	Barieră complexă ce diferă mult după structură, în dependență de regiune: - stratul de lipide; - stratul epidermal (stratul cornos cu keratină, Malpighi); - stratul dermal cu capilare; - glandele sebacee şi sudoripare; - foliculii piloşi.
Tipul	Membrană lipidică.
Mecanismele de difuziune	- difuziune simplă; - transport specializat. Acestea pot fi realizate prin: a) calea transfoliculară – la nivelul foliculilor piloşi, glandelor sebacee şi sudoripare; b) calea transdermică – la nivelul epidermei, uşor permeabilă datorită stratului lipidic; c) stratul cornos cu keratină, practic impermeabil, ce reglează schimburile cutanate; d) stratul Malpighi cu preameabilitate selectivă.
Substanțele ce difuzează	- gaze; - substanțe volatile; - substanțe liposolubile cu masă moleculară mică.
Factorii ce influențează	- coeficientul de repartiție lipide/apă; - coeficientul de repartiție între stratul cornos şi excipientul formei medicamentoase (unguent, cremă, paste etc.). Favorizează penetrarea, dacă acesta este egal sau mai mare decât 1; - gradul de vascularizare a segmentului cutanat; - grosimea pielii şi stratului cornos, dependentă de vârstă; - hidratarea pielii; - integritatea pielii; - procesele patologice (inflamație, combustii, keratoză etc.); - pH-ul formei medicamentoase.

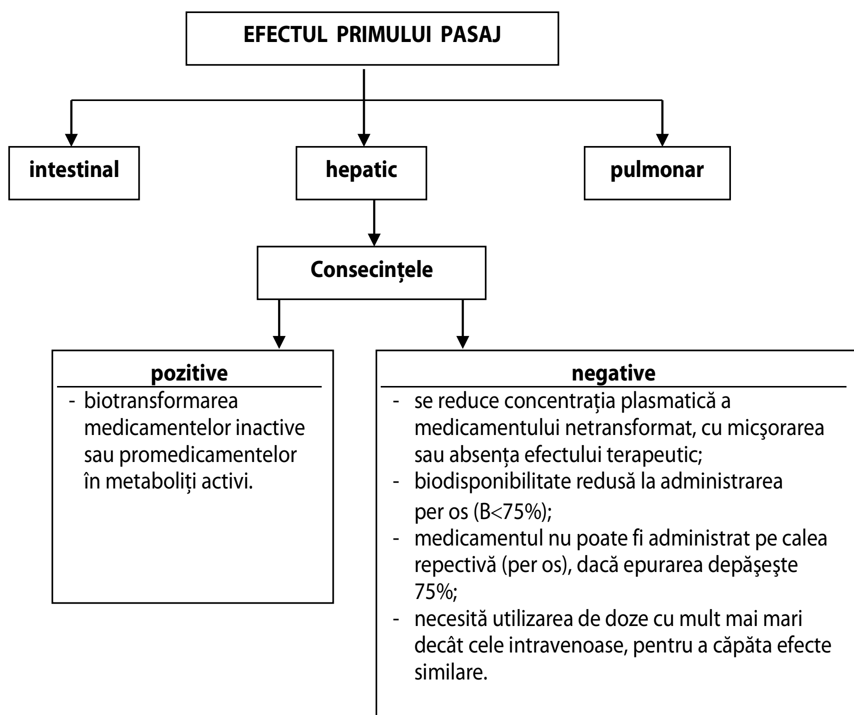


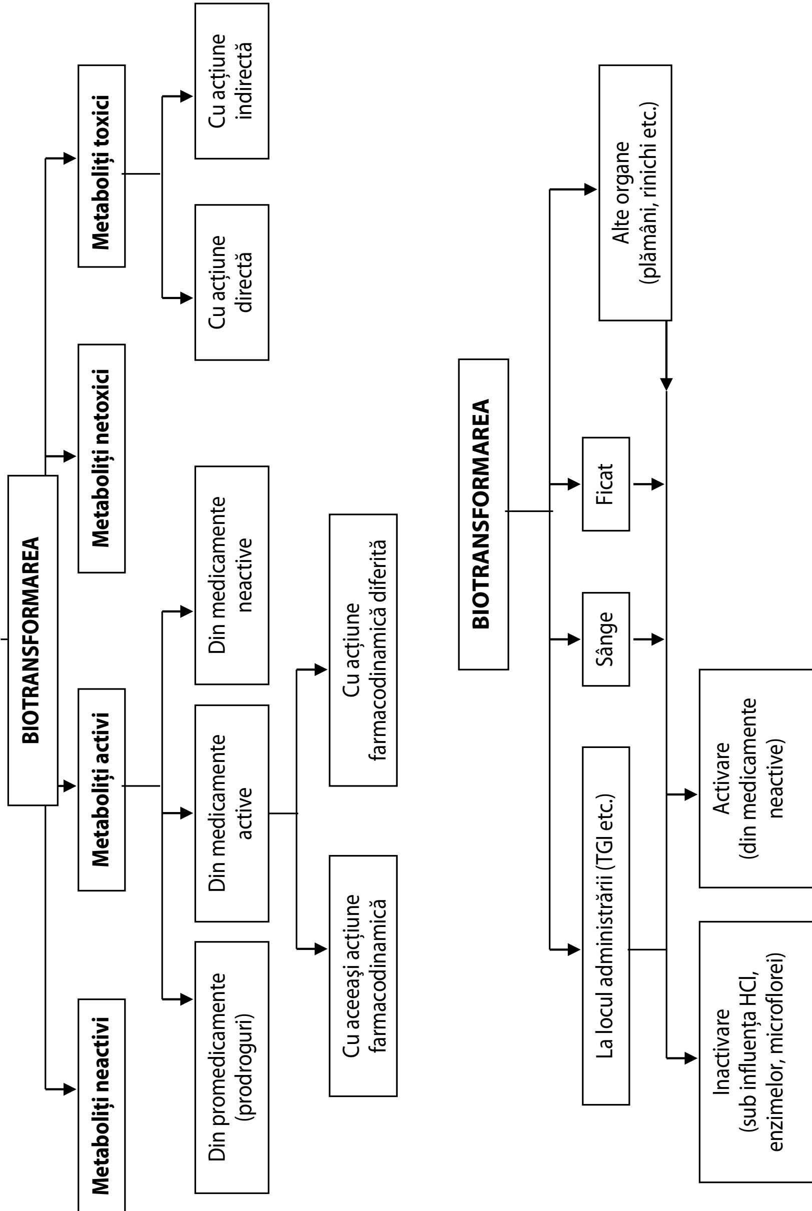
CIRCUITUL ENTERO-HEPATIC ŞI ENTERO-GASTRIC




FIXAREA MEDICAMENTELOR ÎN ŢESUTURI
Ţesutul adipos
Consecinţe
- depozitarea, cu eliminare lentă, cu efecte pozitive, dar mai frecvent nedorite;
- excluderea unei cantităţi de medicament din circulaţia sistemică.
Sânge
Consecinţe
- depozit intravascular pentru substanţele ce se cuplează intens cu proteinele plasmatice (>95%) când rezervele sanguine depăşesc 50% din medicament;
- efect farmacodinamic retard de origine farmacocinetică.
Farmacoreceptori
Consecinţe
- efecte biologice sau farmacodinamice;
- stocarea (fixarea cu receptorii de rezervă);
- fixarea reversibilă sau ireversibilă cu urmări farmacodinamice şi farmacocinetice.
Diverse ţesuturi
Consecinţe
- depozit celular, în dependenţă de afinitatea faţă de proteinele tisulare, poate să difere faţă de cel plasmatic (de exemplu, digoxina etc.);
- deseori determină formarea unui depozit responsabil de reacţiile adverse şi toxice;
- creşterea perioadei de eliminare ($T_{1/2}$);
- posibilitatea acţiunii selective asupra proceselor patologice în organul respectiv (tumori etc.);
- persistenţa în ţesuturi timp îndelungat, ce poate fi folosită ca test de diagnostic în intoxicaţii.

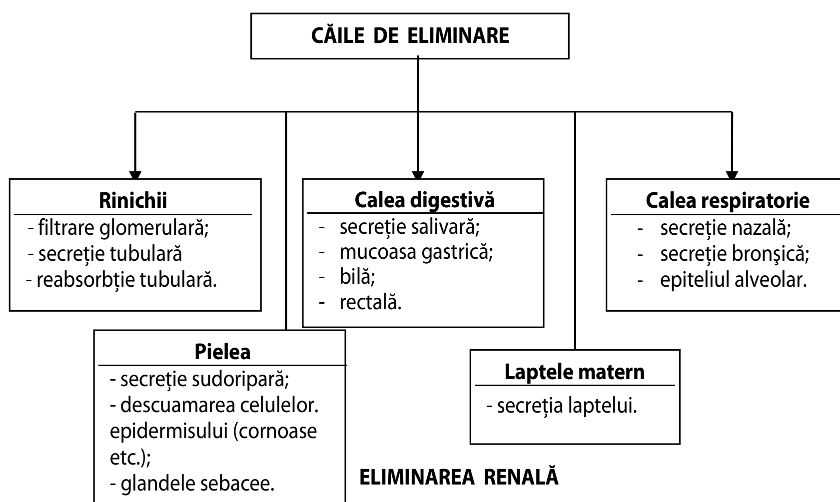

EPURAREA MEDICAMENTELOR
BIOTRANSFORMAREA
(în ficat, intestin, rinichi, plămâni, creier etc.)
EXCREȚIA
I etapă – metabolizare:
- oxidare microzomială şi nemicrozomială (în citoplasmă);
- oxidare;
- reducere;
- hidroliză.
↓
formarea de compuşi hidrosolubili
II etapă – conjugare
- glucuronoconjugare;
- acetilconjugare;
- sulfoconjugare;
- glicinoconjugare;
- metilare etc.
Prin:
- rinichi;
- bilă;
- intestin;
- plămâni;
- piele;
- lapte;
- salivă;
- transpirație.


EFECTUL PRIMULUI PASAJ
intestinal
hepatic
pulmonar
Consecințele
pozitive
- biotransformarea medicamentelor inactive sau promedicamentelor în metaboliți activi.
negative
- se reduce concentrația plasmatică a medicamentului netransformat, cu micşorarea sau absența efectului terapeutic;
- biodisponibilitate redusă la administrarea per os (B<75%);
- medicamentul nu poate fi administrat pe calea repectivă (per os), dacă epurarea depăşeşte 75%;
- necesită utilizarea de doze cu mult mai mari decât cele intravenoase, pentru a căpăta efecte similare.


BIOTRANSFORMAREA
Metaboliți neactivi
Metaboliți activi
Metaboliți netoxici
Metaboliți toxici
Din promedicamente (prodroguri)
Din medicamente active
Din medicamente neactive
Cu acțiune directă
Cu acțiune indirectă
Cu aceeași acțiune farmacodinamică
Cu acțiune farmacodinamică diferită
BIOTRANSFORMAREA
La locul administrării (TGI etc.)
Sânge
Ficat
Alte organe (plămâni, rinichi etc.)
Inactivare (sub influența HCl, enzimelor, microflorei)
Activare (din medicamente neactive)

INFLUENŢA ASUPRA ENZIMELOR HEPATICE

Inductorii	Supresorii
1. antibiotice (rifampicină, grizeofulvină); 2. hipnotice (barbiturice, glutetimidă, cloralhidrat); 3. antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină); 4. tranchilizante şi neuroleptice (diazepam, clordiazepoxid, clorpromazină); 5. antiinflamatoare (fenilbutazonă); 6. antidiabetice (tolbutamidă).	1. antibiotice (cloramfenicol, eritromicină); 2. analgezice-antipiretice (paracetamol, acid acetilsalicilic); 3. H_2-antihistaminice (cimetidină); 4. antituberculoase (izoniazidă); 5. anticoncepţionale orale; 6. antidepresive triciclice şi inhibitorii MAO; 7. chimioterapice (metronidazol, sulfamide); 8. antihipertensive (hidralazină, beta-AB); 9. disulfiram; 10. hipolipemiante (clofibrat).



ELIMINAREA RENALĂ

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismele de eliminare şi reabsorbţie	1. filtrarea glomerulară – substanţele hidrosolubile; 2. secreţia tubulară: a) pasivă – substanţele liposolubile; b) activă – substanţele cu structuri speciale, prin intermediul sistemelor membranare active, nespecifice, specializate pentru acizi şi baze. 3. reabsorbţia tubulară: a) pasivă – substanţele nedisociate la pH-ul urinei 4,5–7,5; b) activă – cu ajutorul sistemelor membranare active - substanţele ionizate sau macromoleculare.
Factorii ce influenţează	**- diureza** – volumul de urină eliminat, ce variază în dependenţă de fluxul renal, starea de hidratare a organismului şi cea funcţională a rinichilor, vârstă; **- pH-ul urinei** – influenţează gradul de ionizare şi, respectiv, procesul de reabsorbţie tubulară. Substanţele bazice se elimină la un pH-acid, iar cele acide al un pH-bazic; - **mecanismul de eliminare** – eliminarea cea mai intensă se constată prin secreţie tubulară, iar reasorbţia tubulară, dimpotrivă, se opune proceselor de excreţie; **- distribuţia în sectoarele hidrice** – viteza de eliminare este invers proporţională cu numărul de sectoare hidrice în care se distribuie preparatul şi cu Vd al acestuia; **- cuplarea cu proteinele** – cu cât mai intens se cuplează cu proteinele tisulare şi plasmatice, cu atât mai lent se elimină; **- vârsta** – se constată diminuarea funcţiilor renale la vârstnici; **- stările patologice** – insuficienţa renală, cardiacă, hiper- sau hipotensiunea arterială, starea de deshidratare, utilizarea concomitentă a altor medicamente.

ELIMINAREA PE CALE DIGESTIVĂ

Mecanismele eliminării	*Particularităţile*	*Substanţele*
rectală	- eliminarea substanţelor neabsorbite la administrarea orală sau celor eliminate prin bilă.	- insolubile (cărbunele, uleiul de parafină); antiacidele (sărurile de bismut, caolin), sulfamidele intestinale; - solubile, dar ce nu se absorb (aminoglicozidele, $MgSO_4$ etc).
secreţie salivară	- studiul profilului farmacocinetic; - monitorizarea farmacoterapiei cu determinarea concentraţiei medicamentelor (la copii) sau a formei libere necuplate cu proteinele plasmatice; - test de diagnostic a stării circulaţiei sanguine.	- iodurile; - alcaloizii; - teofilina; - fenitoina.
prin mucoasa gastrică	- prin difuziune simplă; - posibilitatea participării în ciclul entero-gastric cu prelungirea duratei de acţiune; - posibilitatea diminuării simptomelor intoxicaţiei prin spălături gastrice.	- substanţele bazice nedisociate la un pH 7,4 al plasmei.
prin bilă	- eliminarea la nivelul hepatocitului prin mecanisme fiziologice active; - posibilitatea participării la ciclul entero-hepatic; - tratamentul afecţiunilor biliare (infecţiilor); - pentru efectuarea unor metode de diagnostic; - acumularea medicamentului în perioada de concentrare a bilei în vezica biliară în perioada dintre mese; - posibilitatea unor efecte toxice în obstrucţia biliară; - realizarea de concentraţii mari şi prelungirea $T_{1/2}$.	- acizii; - bazele; - glucuronoconjugaţii; - hidraţii de carbon.

ALTE CĂI DE ELIMINARE

Parametrii	**Respiratorie**	**Cutanată**	**Lactaţie**
Mecanis-mele	- prin secreţie nazală; - prin secreţia glandelor bronşice; - prin epiteliul alveolar.	- prin secreţia glandelor sudoripare şi sebacee; - prin descuamarea ţesuturilor pielii (celule cornoase etc.).	- la nivelul epiteliului glandelor mamare (laptele are un pH mai acid ca plasma – 6,2-6,6).
Substanţele eliminate	- iodurile; - volatile şi sublimabile (expectorante); - anestezicele gazoase şi volatile.	- substanţele volatile; - ureea; - iodurile; - arseniul; - metalele grele; - grizeofulvină.	substanţele bazice, de exemplu: - alcoolul; - alcaloizii (cafeina, nicotina, codeina, morfina, atropina); - bromurile, sedativele; - purgativele (fenolftaleina); - antiepilepticele (fenitoina, fenobarbitalul).
Particula-rităţile	- efect pozitiv în cazul expectorantelor; - efect nedorit de congestie pulmonară sau iritaţia mucoaselor.	- efect pozitiv în tratamentul dermatomicozelor; - depistarea unor compuşi în piele, păr, îndeosebi în intoxicaţii.	- cale nedorită; - efecte farmacodinamice şi toxice la sugar.

PARAMETRII EPURĂRII PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

Tipul clearance-ului	*Caracterizarea*
1	**2**
Plasmatic (Cl_{pl})	- volumul de plasmă (ml sau l), din care medicamentul a fost epurat într-o unitate de timp (minut sau oră) şi care, respectiv, se exprimă în ml/min sau l/oră; - este determinat de doza preparatului (direct proporţional) şi concentraţia plasmatică (invers proporţional) $Cl_{pl} = D / C_{pl}$; - permite de a determina doza de menţinere a preparatelor după atingerea stării de echilibru $D_m = C_{ss} \times Cl_{pl}$.
Unui organ (Cl_{org})	- exprimă cât de eficient un organ extrage medicamentul dat din plasmă: $Cl_{org} = Q \times \frac{C_a - C_v}{Ca}$ Q – fluxul sanguin la nivelul organului; C_a – concentraţia în arteriola aferentă; C_v – concentraţia în venula eferentă. $\frac{C_a - C_v}{C_a} = E$ - coeficientul de extracţie, deci $Cl_{org} = Q \times E$ - Cl_{org} va depinde de capacitatea organului de a epura medicamentul respectiv sau aşa numitul clearanceu intrinsec (Cl_{int}). Dacă acesta este mai mare decât valoarea fluxului sanguin (Q), atunci Cl_{org} va depinde mai mult de Cl_{int} decât Q, practic Cl_{org} nu va depinde de fluxul sanguin al organului dat.
Total (Cl_t)	- exprimă viteza de epurare faţă de concentraţia medicamentului în lichidul biologic: $Cl_t = V_e / C$ - el include atât procesele de metabolizare, (Cl_m), cât şi cele de eliminare (Cl_e): $Cl_t = Cl_m + Cl_e$. - poate fi exprimat, de asemenea, prin relaţia dintre constanta de eliminare (K_e) şi volumul de distribuţie (V_d): $Cl_t = K_e \times V_d$. - Cl_m este în majoritatea cazurilor dependent de procesele de metabolizare în ficat (Cl_h) şi, mai rar, de cele extrahepatice (Cl nh): $Cl_m = Cl_h + Cl_{nh}$ - Cl_e este dependent mai frecvent de eliminarea renală (Cl_r) şi, mai rar, de eliminarea prin bilă, lapte, piele (Cl_{nr}) sau căile extrarenale: $Cl_e = Cl_r + Cl_{nr}$
Hepatic (Cl_h)	- exprimă epurarea hepatică indiferent de calea de administrare: $Cl_h = Q_h \times E_h$ – este dependent de: a) fluxul hepatic; b) clearance-ul intrinsec (Cl_{int}). - dacă medicamentele nu suferă metabolizare hepatică, adică Cl_{int} este mic, atunci Cl_h nu depinde de fluxul hepatic (Q_h); - în caz că preparatele se metabolizează rapid în ficat, deci au un Cl_{int} mare, Cl_h va depinde de fluxul hepatic (Q_h).
Renal (Cl_r)	- exprimă volumul de plasmă din care rinichii elimină medicamentul dat într-o unitate de timp: $Cl_r = Cl_p \times F_{ex}$ sau $Cl_r = Q_r \times E_r$. F_{ex} – fracţia excretată; E_r – coeficientul de extracţie; Q_r – fluxul renal. - dacă E_r este mic, Cl_r este influenţat de legarea de proteinele plasmatice; - dacă E_r este mare, Cl_r depinde de fluxul renal (Q_r); - în dependenţă de procesele fiziologice ce au loc în rinichi şi prin care se pot elimina medicamentele Cl_r poate fi diferit: a) Cl_r prin filtrare glomerulară – 90 – 140 ml/min.; b) Cl_r prin filtrare şi reabsorbţie – 75 ml/min.; c) Cl_r prin secreţie tubulară – 600 – 700 ml/min.

1	2
Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$)	- este timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului scade cu 50%, ca rezultat al proceselor de eliminare. Practic, într-un $T_{1/2}$ din organism se elimină 50% de substanța medicamentoasă, în doi $T_{1/2}$ – 75%, în trei $T_{1/2}$ – 90%. Timpul de înjumătățire se exprimă prin relațiile: **$T_{1/2}$ = 0,693xVd/ Cl_p**, din care rezultă că $T_{1/2}$ este direct proporțional cu volumul de distribuție şi invers proporțional cu clearance-ul plasmatic. De exemplu, în cazul teofilinei, care are Vd = 0,5 l/kg şi Cl = 0,65 ml/min şi kg: $T_{1/2}$ = 0,693 x (0,5 x 70 kg)/ 0,00065 l/min şi kg x 70 kg = 8,9ore Timpul de înjumătățire permite: ▪ aprecierea vitezei de instalare a efectului terapeutic şi/sau de eliminare a medicamentului din organism; ▪ stabilirea dozelor şi a intervalului dintre doze; ▪ aprecierea intervalului de timp în care concentrația plasmatică scade către zero, când se suspendează tratamentul; ▪ obținerea concentrației echilibrate a remediului medicamentos (Css) în sânge (de obicei, 5-7 $T_{1/2}$) la o frecvență adecvată a administrării.

FARMACODINAMIA

FARMACODINAMIA - ramură a farmacologiei generale ce studiază locul şi mecanismul de acțiune, efectele biologice ale medicamentelor (ce face medicamentul cu organismul).	
Acțiune farmacodinamică	rezultatul interacțiunii medicament – organism, care se manifestă prin fenomene fizice, chimice, biochimice şi fiziologice, caracterizate prin modificarea unor funcții fiziologice sau/şi dimunuarea sau înlăturarea unor tulburări ale acestor funcții.
Acțiune primară	interacțiunea inițială la nivel molecular, de ordin chimic, fizico-chimic sau biochimic dintre moleculele de medicament şi moleculele componente ale materiei vii.
Efect farmaco-dinamic global	rezultatul complexului de reacții declanşate în organism de acțiunea primară, al reflectării acesteia într-o formă integrată la nivelul sistemelor (răspunsul organismului la medicament). **FD = M+R =MR + Ef**

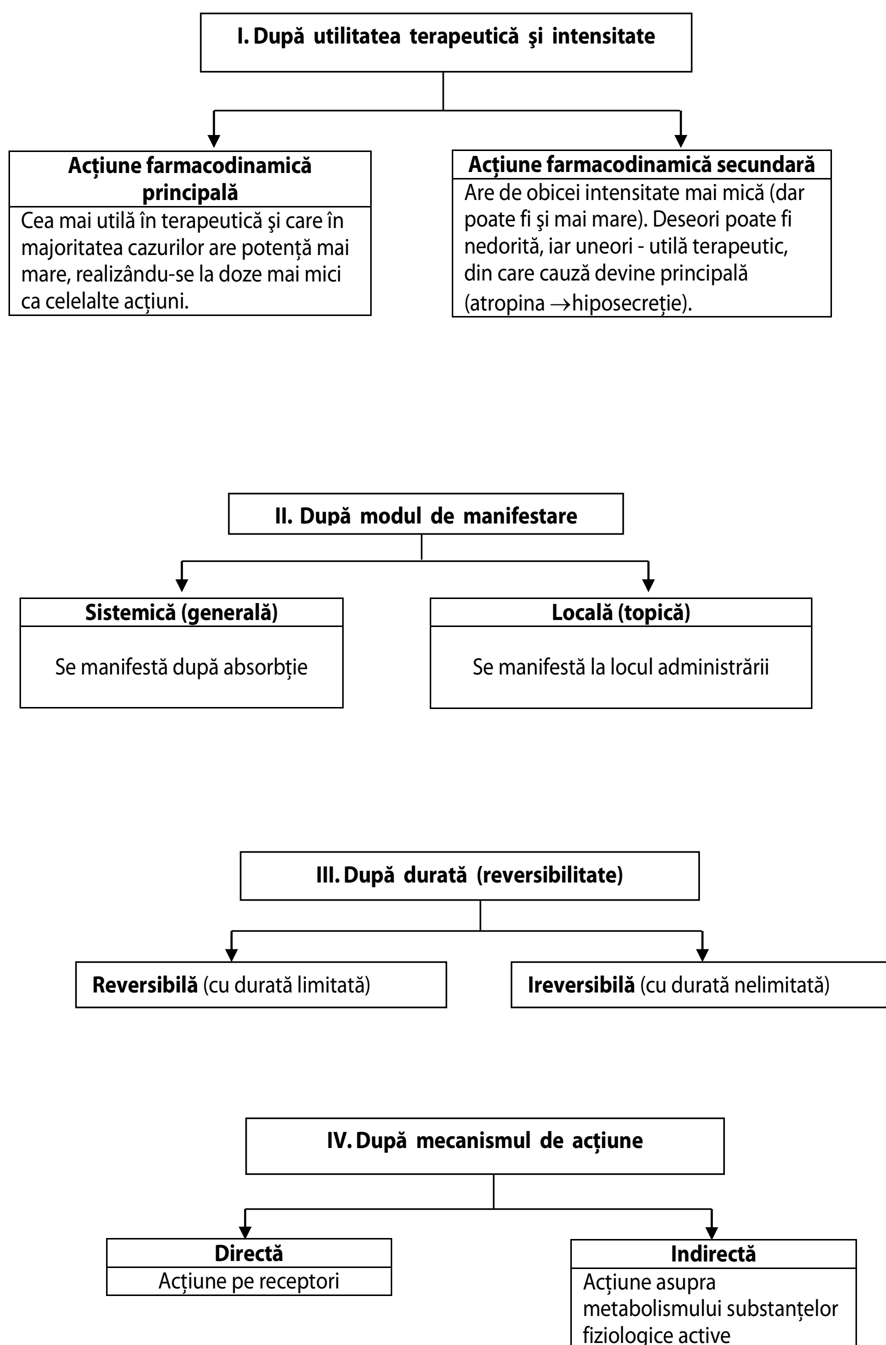
PARAMETRII ACȚIUNII FARMACODINAMICE

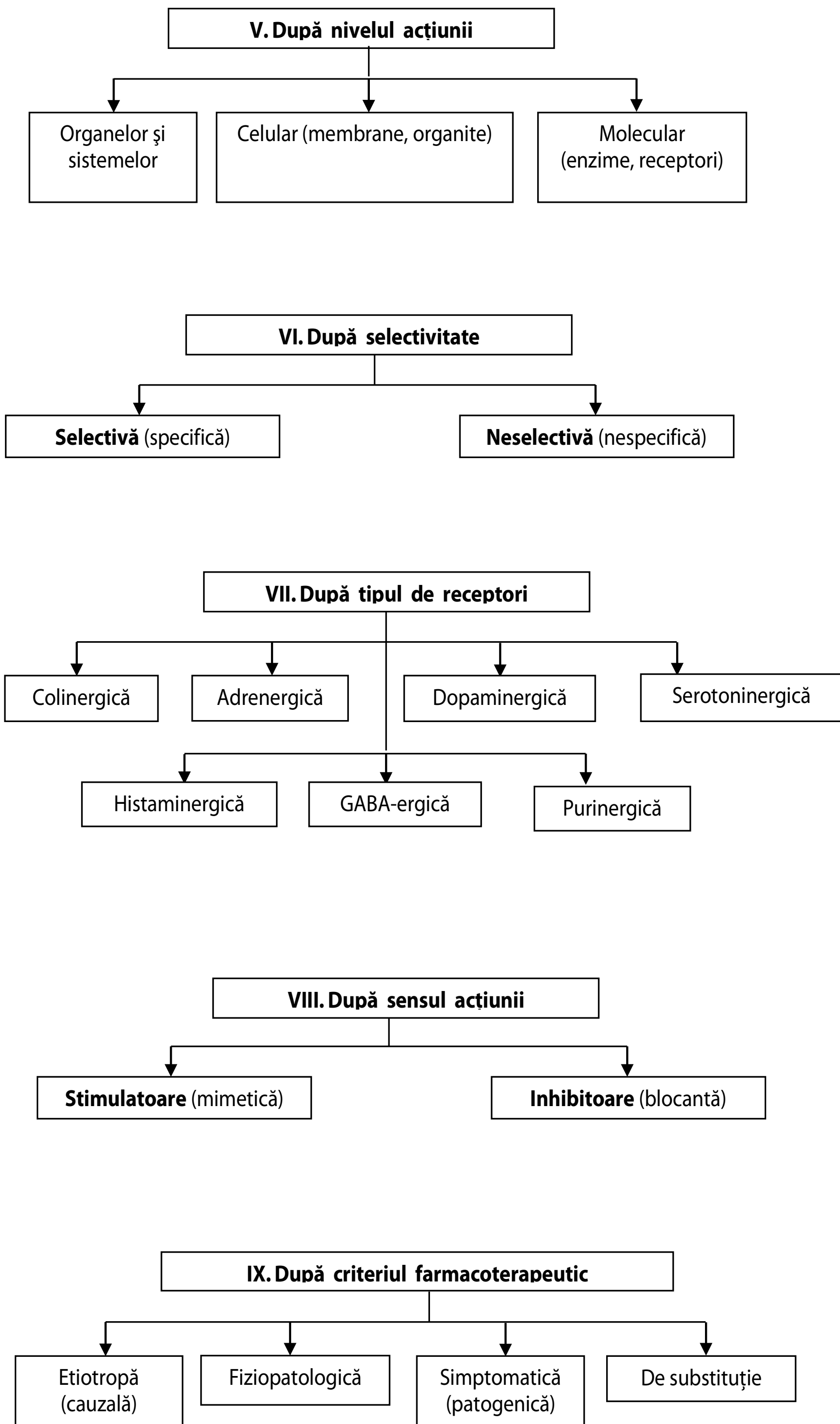
Parametrii	*Caracterizarea*
Sensul	Este determinat de calitatea (structura chimică) şi cantitatea (doza, concentrația) medicamentului. El poate fi: - stimulator; - inhibitor; - bisens (stimulator sau inhibitor în funcție de doză).
Selectivitatea	Proprietatea unei substanțe de a influența un teritoriu cât mai limitat din organism şi de a avea un număr cât mai mic de acțiuni farmacodinamice. De exemplu: - β_1-adrenoblocantele (atenolol, talinolol); - β_2-adrenomimeticele (terbutalina, fenoterol); - M_1-colinoliticele (pirenzepina); - Inhibitorii MAO-B (selegilina). Ea poate fi consecința: - existenței de subtipuri de receptori cu localizare preponderentă în anumite organe şi țesuturi; - realizării unei concentrații mai mari în țesutul sau organul respectiv datorită afinității deosebite; - permeabilității crescute a membranelor țesutului respectiv. Selectivitatea deseori este dependentă de doza preparatului (efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic la doze mici şi cel antiinflamator la doze mari).

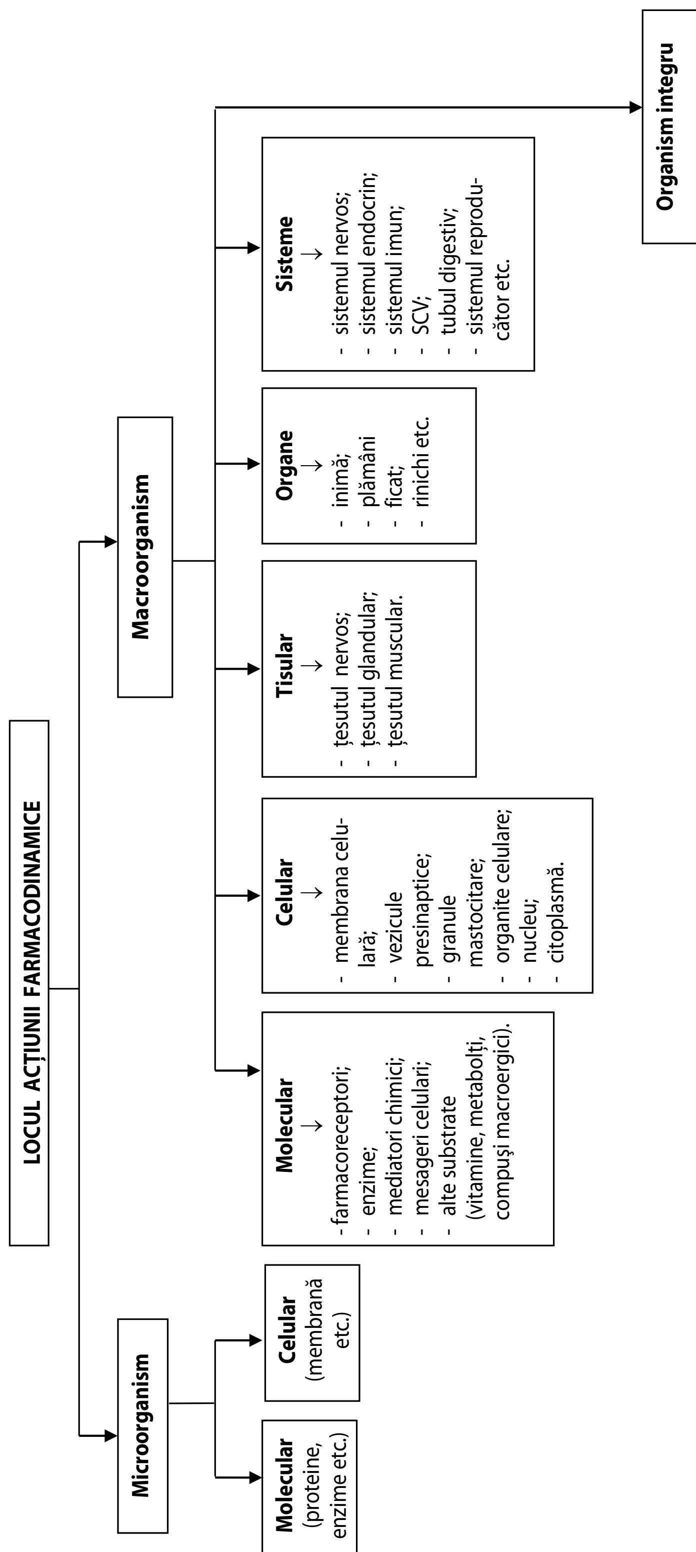
Parametrii	*Caracterizarea*
Eficacitatea maximă (intensivitatea)	Capacitatea unei substanțe medicamentoase de a avea activitate biologică cu un anumit efect maxim. Este dependentă de: - proprietățile farmacocinetice şi farmacodinamice (în deosebi de activitatea intrinsecă); - organism. După activitatea intrinsecă preparatele se clasifică în: - agonişti totali sau parțiali; - antagonişti totali sau parțiali. Agoniştii totali au efect maxim datorită activității intrinseci maxime, iar cei parțiali – submaximal. Antagoniştii totali sunt substanțe cu activitate intrinsecă zero. Eficacitatea maximă poate fi diferită şi la medicamentele, ce acționează pe: - receptori diferiți; - locuri diferite; - prin mecanisme diferite având acelaşi efect (diureticele). Din punct de vedere clinic, pentru a obține efectul terapeutic necesar, se folosesc dozele respective (echivalente) de medicamente.
Potența	Capacitatea unei substanțe de a avea activitate biologică. Punctul ei de reper îl constituie dozele eficace (DE). Cu cât acestea sunt mai mici, cu atât potența este mai mare. Pentru a compara potența unui şir de substanțe cu efecte similare, se foloseşte noțiunea de potență relativă – raportul dintre dozele eficace medii (DE_{50}): $$P\ rel. = \frac{DE_{50\,A}}{DE_{50\,B}}$$ Este dependentă de: - proprietățile farmacocinetice şi farmacodinamice ale substanței medicamentoase (în special, de afinitatea pentru substrat); - organism (reactivitatea individuală, polimorfismul enzimatic şi biotransformarea lentă sau rapidă).
Latența (timpul de debut al efectului)	Este timpul scurs de la administrarea medicamentului până la apariția efectului şi se exprimă prin formula: **L = A + T + D + B.** A – timpul de absorbție; T – timpul de transport; D – timpul de distribuție; B – timpul de apariție a efectelor biologice. Factorii care determină latența: - calea de administrare; - biofarmaceutici; - farmacocinetici; - farmacodinamici (mecanismul intim de acțiune). Dacă se administrează intravenos – **L=T + D + B (A=0)** Formele farmaceutice retard au o latență mai mare decât cele cu eliberare rapidă. Preparatele ce se cuplează mai intens cu proteinele plasmatice au un timp de transport mai mare. Medicamentele ce acționează prin metaboliți activi (promedicamentele) au o latență mai mare, fiindcă se sumează şi timpul de metabolizare (M). **L = A + T + D + M + B.** Substanțele cu mecanism indirect au o latență mai mare, fiindcă şi B este mai mare. Latența este deseori folosită ca un criteriu de clasificare a preparatelor.
Timpul efectului maxim	Este influențat de aceeaşi factori ca şi latența. El este important pentru cazurile de urgență.
Durata acțiunii farmacodinamice (D)	Intervalul de timp în care se menține efectul. Factorii ce determină durata sunt: - calea de administrare; - biofarmaceutici; - farmacodinamici (afinitatea pentru substrat şi timpul de legătură). Durata acțiunii se exprimă prin $T_{1/2}$, care serveşte, de asemenea, ca criteriu de clasificare a peparatelor. Totodată $T_{1/2}$ în majoritatea cazurilor determină regimul de dozare.

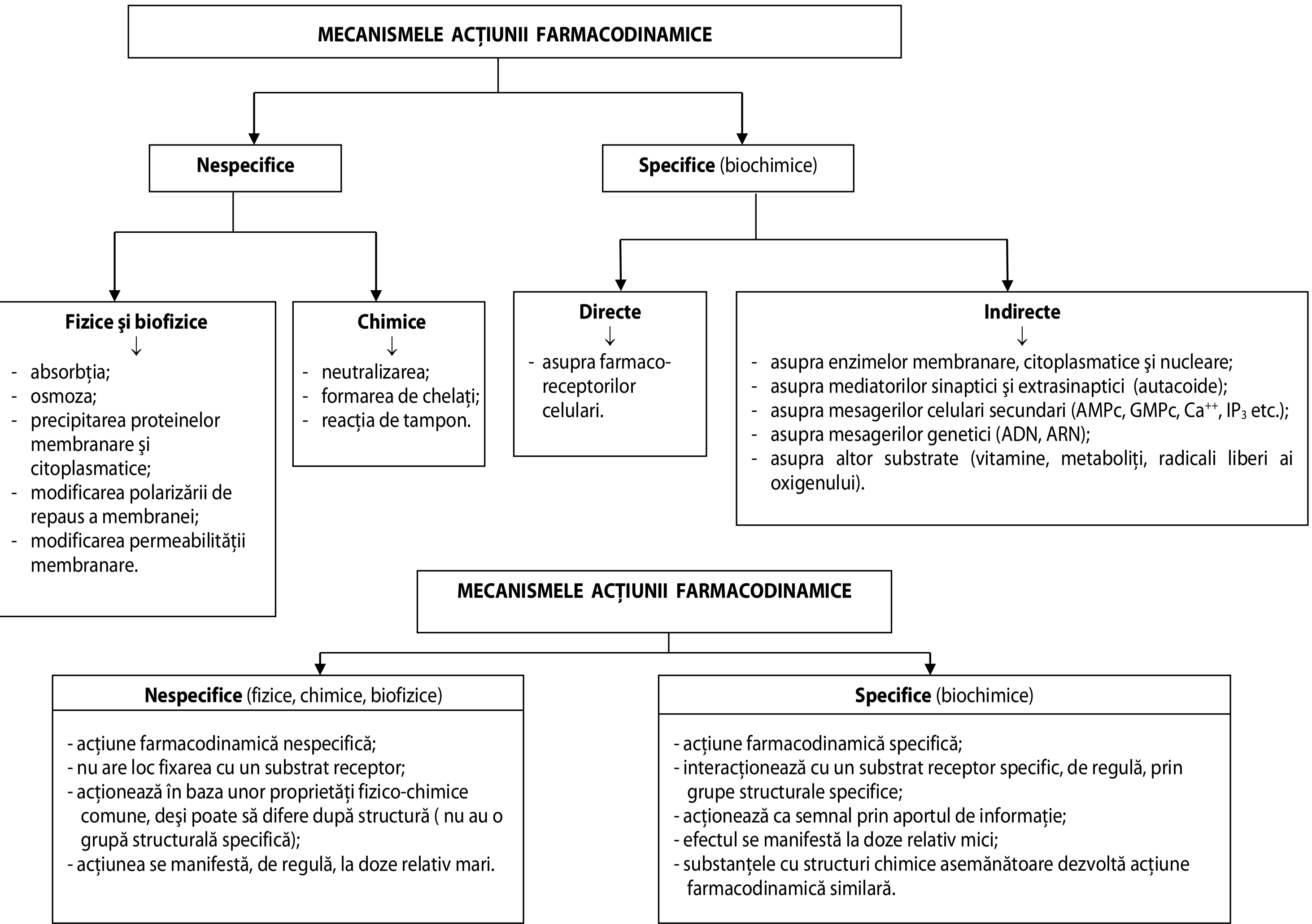
Parametrii	*Caracterizarea*
Latența (timpul de debut al efectului)	Este timpul scurs de la administrarea medicamentului până la apariția efectului şi se exprimă prin formula: **L = A + T + D + B.** A – timpul de absorbție; T – timpul de transport; D – timpul de distribuție; B – timpul de apariție a efectelor biologice. Factorii care determină latența: - calea de administrare; - biofarmaceutici; - farmacocinetici; - farmacodinamici (mecanismul intim de acțiune). Dacă se administrează intravenos – **L=T + D + B (A=0)** Formele farmaceutice retard au o latență mai mare decât cele cu eliberare rapidă. Preparatele ce se cuplează mai intens cu proteinele plasmatice au un timp de transport mai mare. Medicamentele ce acționează prin metaboliți activi (promedicamentele) au o latență mai mare, fiindcă se sumează şi timpul de metabolizare (M). **L = A + T + D + M + B.** Substanțele cu mecanism indirect au o latență mai mare, fiindcă şi B este mai mare. Latența este deseori folosită ca un criteriu de clasificare a preparatelor.
Timpul efectului maxim	Este influențat de aceeaşi factori ca şi latența. El este important pentru cazurile de urgență.
Durata acțiunii farmacodi-namice (D)	Intervalul de timp în care se menține efectul. Factorii ce determină durata sunt: - calea de administrare; - biofarmaceutici; - farmacodinamici (afinitatea pentru substrat şi timpul de legătură). Durata acțiunii se exprimă prin $T_{1/2}$, care serveşte, de asemenea, ca criteriu de clasificare a peparatelor. Totodată $T_{1/2}$ în majoritatea cazurilor determină regimul de dozare.

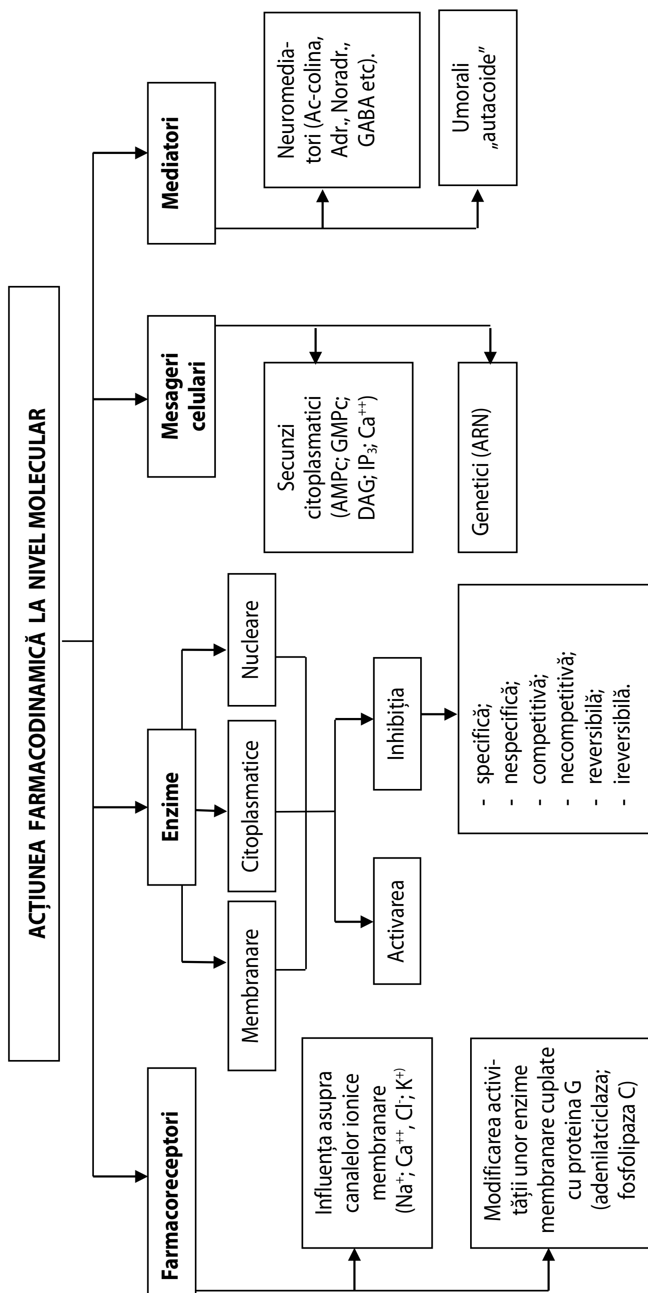
TIPURILE DE ACȚIUNE FARMACODINAMICĂ




V. După nivelul acțiunii
Organelor şi sistemelor
Celular (membrane, organite)
Molecular (enzime, receptori)
VI. După selectivitate
Selectivă (specifică)
Neselectivă (nespecifică)
VII. După tipul de receptori
Colinergică
Adrenergică
Dopaminergică
Serotoninergică
Histaminergică
GABA-ergică
Purinergică
VIII. După sensul acțiunii
Stimulatoare (mimetică)
Inhibitoare (blocantă)
IX. După criteriul farmacoterapeutic
Etiotropă (cauzală)
Fiziopatologică
Simptomatică (patogenică)
De substituție


LOCUL ACȚIUNII FARMACODINAMICE
Microorganism
Macroorganism
Molecular (proteine, enzime etc.)
Celular (membrană etc.)
Molecular → - farmacoreceptori; - enzime; - mediatori chimici; - mesageri celulari; - alte substrate (vitamine, metabolți, compuşi macroergici).
Celular → - membrana celu-lară; - vezicule presinaptice; - granule mastocitare; - organite celulare; - nucleu; - citoplasmă.
Tisular → - țesutul nervos; - țesutul glandular; - țesutul muscular.
Organe → - inimă; - plămâni - ficat; - rinichi etc.
Sisteme → - sistemul nervos; - sistemul endocrin; - sistemul imun; - SCV; - tubul digestiv; - sistemul reprodu-cător etc.
Organism integru


MECANISMELE ACȚIUNII FARMACODINAMICE
Nespecifice
Specifice (biochimice)
Fizice şi biofizice ↓
- absorbția;
- osmoza;
- precipitarea proteinelor membranare şi citoplasmatice;
- modificarea polarizării de repaus a membranei;
- modificarea permeabilității membranare.
Chimice ↓
- neutralizarea;
- formarea de chelați;
- reacția de tampon.
Directe ↓
- asupra farmaco-receptorilor celulari.
Indirecte ↓
- asupra enzimelor membranare, citoplasmatice şi nucleare;
- asupra mediatorilor sinaptici şi extrasinaptici (autacoide);
- asupra mesagerilor celulari secundari (AMPc, GMPc, Ca^{++}, IP_3 etc.);
- asupra mesagerilor genetici (ADN, ARN);
- asupra altor substrate (vitamine, metaboliți, radicali liberi ai oxigenului).
MECANISMELE ACȚIUNII FARMACODINAMICE
Nespecifice (fizice, chimice, biofizice)
- acțiune farmacodinamică nespecifică;
- nu are loc fixarea cu un substrat receptor;
- acționează în baza unor proprietăți fizico-chimice comune, deşi poate să difere după structură (nu au o grupă structurală specifică);
- acțiunea se manifestă, de regulă, la doze relativ mari.
Specifice (biochimice)
- acțiune farmacodinamică specifică;
- interacționează cu un substrat receptor specific, de regulă, prin grupe structurale specifice;
- acționează ca semnal prin aportul de informație;
- efectul se manifestă la doze relativ mici;
- substanțele cu structuri chimice asemănătoare dezvoltă acțiune farmacodinamică similară.


ACȚIUNEA FARMACODINAMICĂ LA NIVEL MOLECULAR
Farmacoreceptori
Influența asupra canalelor ionice membranare (Na+; Ca++, Cl-; K+)
Modificarea activității unor enzime membranare cuplate cu proteina G (adenilatciclaza; fosfolipaza C)
Enzime
Membranare
Citoplasmatice
Nucleare
Activarea
Inhibiția
- specifică;
- nespecifică;
- competitivă;
- necompetitivă;
- reversibilă;
- ireversibilă.
Mesageri celulari
Secunzi citoplasmatici (AMPc; GMPc; DAG; IP3; Ca++)
Genetici (ARN)
Mediatori
Neuromediatori (Ac-colina, Adr., Noradr., GABA etc).
Umorali „autacoide"

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ ACȚIUNEA FARMACODINAMICĂ

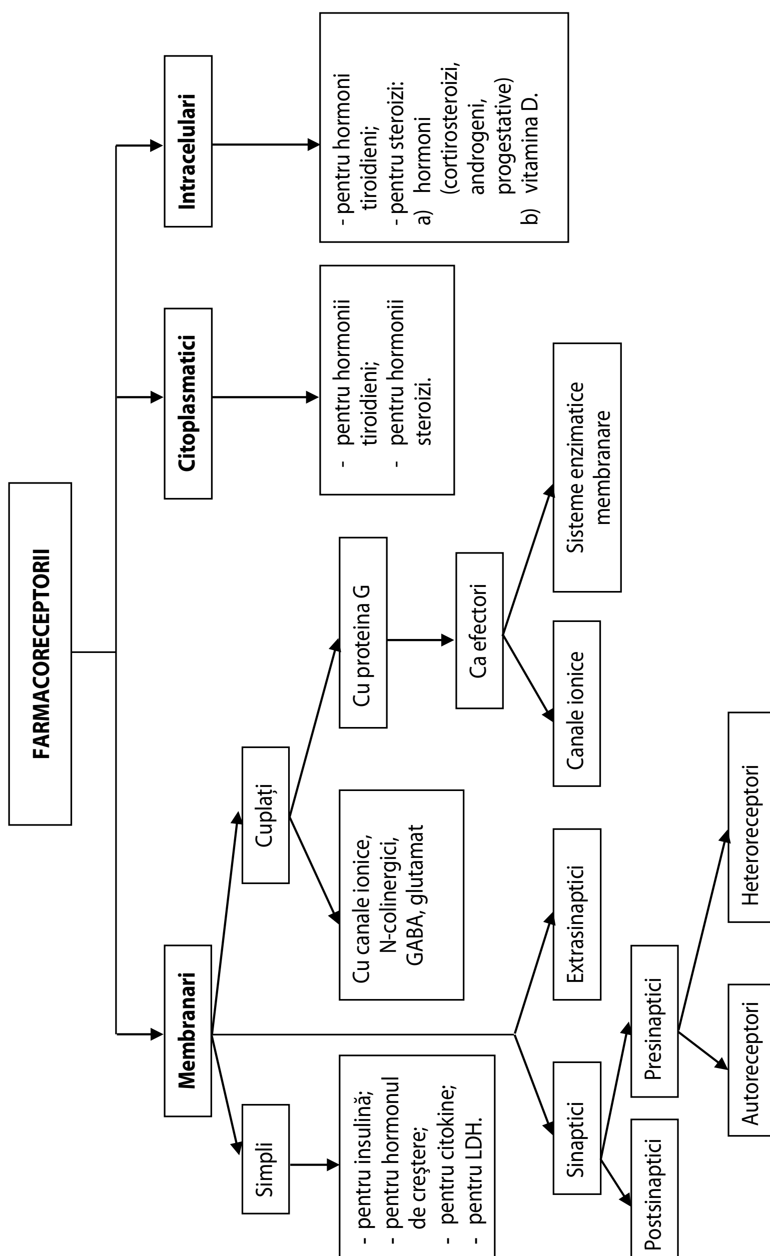
Dependenți de medicament	Dependenți de organism	Asocieri de medicamente	Allte condiții
1. factori fizico-chimici: - structura chimică; - coeficientul de repartiție lipide/apă. 2. farmacocinetici: - timpul de absorbție; - rata absorbție/eliminare. 3. farmacografici: - doza; - parametrii de securitate; - ritmul administrării; - concentrația plasmatică. 4. farmacodinamici: - locul acțiunii; - mecanismul acțiunii.	1. calea de administrare; 2. specia; 3. sexul; 4. tipul fiziologic; 5. starea fiziologică; 6. starea patologică; 7. starea sistemelor enzimatice; 8. starea substratului receptor.	1. interacțiuni în vitro: (imcompatibilități farmaceutice). 2. interacțiuni in vivo: - farmacodinamice; - farmacocinetice; - farmacotoxicologice.	1. alimentația; 2. factorii de mediu (temperatura, presiunea, lumina, altitudinea etc.) 3. viața socială; 4. stresul; 5. momentul administrării (în dependență de mese, bioritmuri).

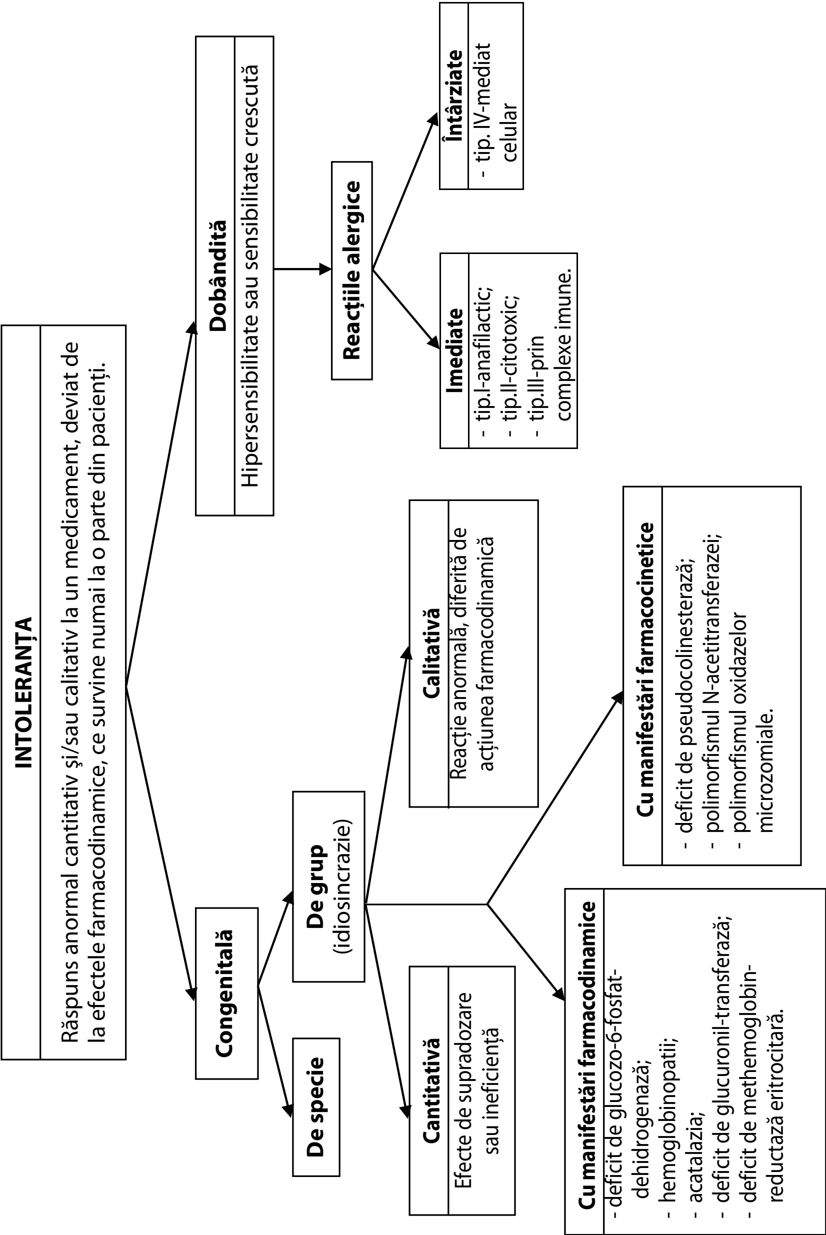
FARMACORECEPTORII — macromolecule proteice capabile să lege specific substanțe active cu moleculă relativ mică, formând complexe care comandă anumite efecte biologice.

Tipuri – după agonistul endogen, fiziologic, specific (mediatorul chimic):
(M, N, D, alfa, beta, 5-HT, H etc.)
Subtipuri – după substanțele exogene, agoniste şi antagoniste, elective
(M_1,M_5, N_1,N_2, D_1-D_5, H_1 H_2 etc.)

CLASIFICAREA FARMACORECEPTORILOR

În dependență de natura receptorilor	1. Adrenergici: α_1A, α_1B, α_1C; α_2A, α_2B, α_2C, α_2D; β_1, β_2. 2. Colinergici: - muscarinosensibili: M_1, M_2, M_3, M_4, M_5; - nicotinosensibili: N_m, N_n, N_c. 3. Opioizi: μ_1, μ_2, γ, κ, ε, δ. 4. Dopaminergici: D_1, D_2, D_3, D_4, D_5. 5. Histaminergici: H_1, H_2. 6. Purinergici: P_1, P_2, RA, RI. 7. Vasopresinici: V_1, V_2. 8. GABAergici.
După repartiția în sinapse	- presinaptici: α_2, β_2, D_1, D_2. - postsinaptici – restul.
După localizare	- centrali; - periferici.
După specificitate	- specifici – ce interacționează cu medicamentul şi se produce efect farmacologic; - nespecifici – la fel interacționează cu medicamentul, dar nu se produce efect farmacologic
În funcție de organizarea structurală şi sistemele conectate	- ce constau dintr-o proteină ce include un canal membranar; - ce conțin o proteină transmembranară care are activitate enzimatică; - cuplați cu proteina G sau receptori în serpantină; - ce se găsesc intracelular - numiți nucleari.


FARMACORECEPTORII
Membranari
Citoplasmatici
Intracelulari
- pentru hormoni tiroidieni;
- pentru steroizi:
a) hormoni (cortirosteroizi, androgeni, progestative)
b) vitamina D.
- pentru hormonii tiroidieni;
- pentru hormonii steroizi.
Simpli
Cuplați
- pentru insulină;
- pentru hormonul de creștere;
- pentru citokine;
- pentru LDH.
Cu canale ionice, N-colinergici, GABA, glutamat
Cu proteina G
Ca efectori
Canale ionice
Sisteme enzimatice membranare
Extrasinaptici
Sinaptici
Presinaptici
Postsinaptici
Autoreceptori
Heteroreceptori


INTOLERANȚA
Răspuns anormal cantitativ şi/sau calitativ la un medicament, deviat de la efectele farmacodinamice, ce survine numai la o parte din pacienți.
Congenitală
De specie
De grup (idiosincrazie)
Cantitativă
Efecte de supradozare sau ineficiență
Calitativă
Reacție anormală, diferită de acțiunea farmacodinamică
Cu manifestări farmacodinamice
- deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază;
- hemoglobinopatii;
- acatalazia;
- deficit de glucuronil-transferază;
- deficit de methemoglobin-reductază eritrocitară.
Cu manifestări farmacocinetice
- deficit de pseudocolinesterază;
- polimorfismul N-acetiltransferazei;
- polimorfismul oxidazelor microzomiale.
Dobândită
Hipersensibilitate sau sensibilitate crescută
Reacțiile alergice
Imediate
- tip.I-anafilactic;
- tip.II-citotoxic;
- tip.III-prin complexe imune.
Întârziate
- tip. IV-mediat celular

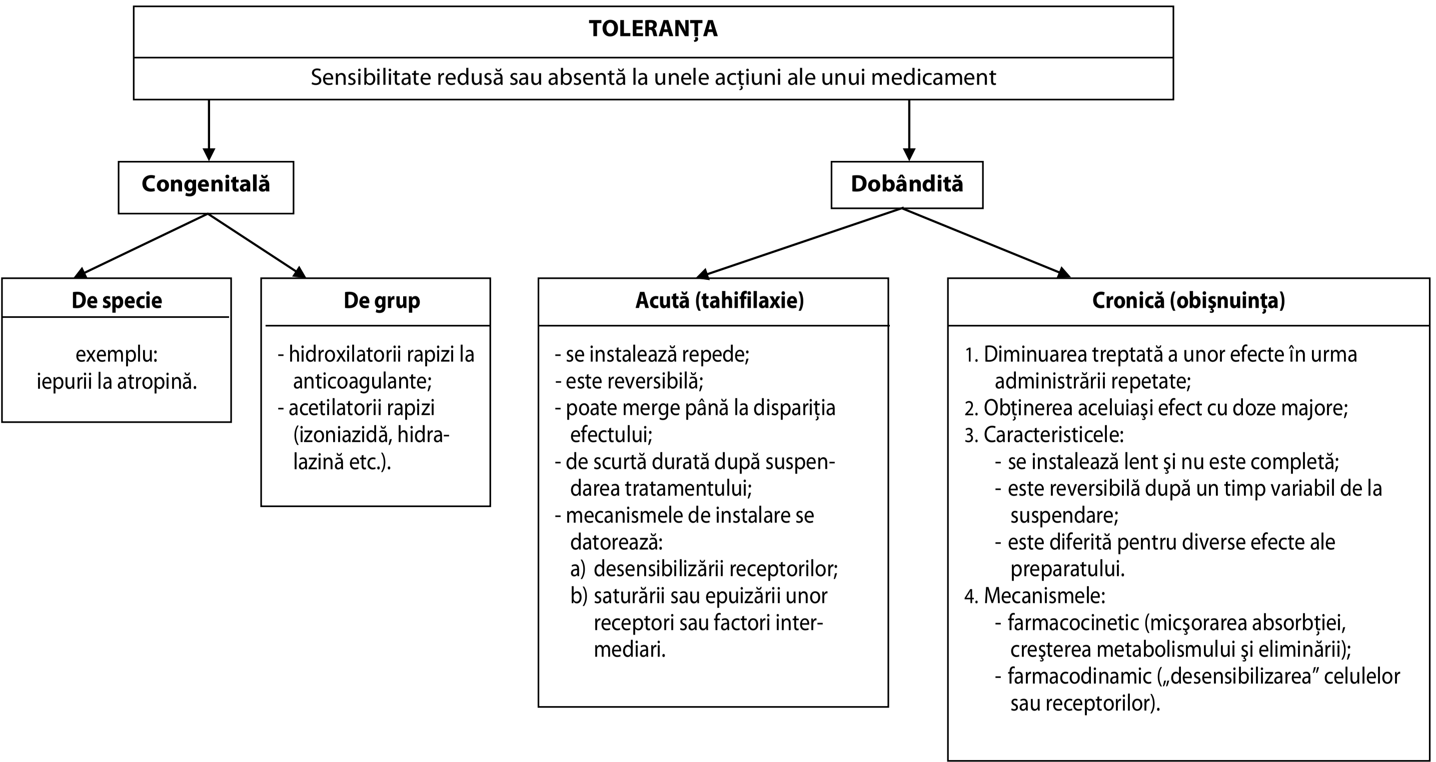
EFECTELE REMEDIILOR MEDICAMENTOASE LA ADMINISTRAREA

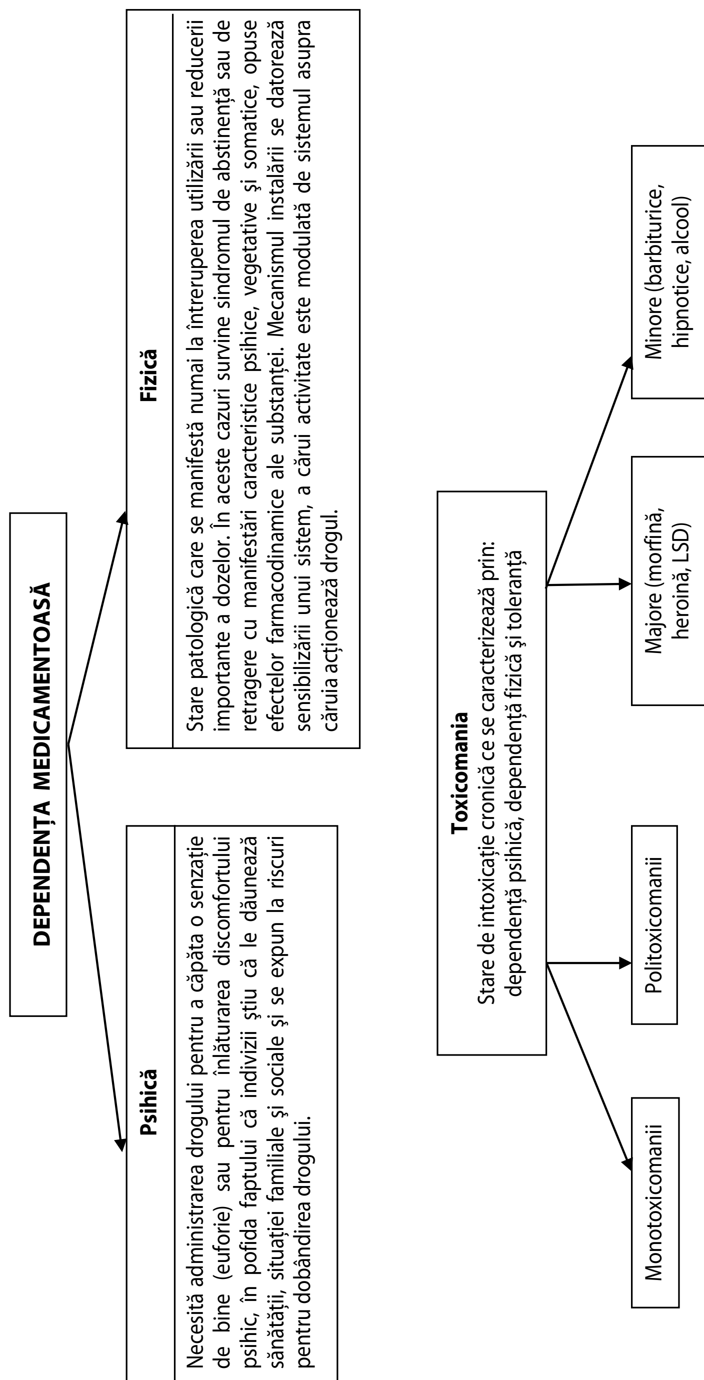
REPETATĂ

Fenomenul	*Particularitățile*
CUMULAȚIA	**Materială** – diminuarea metabolismului şi eliminării preparatului în rezultatul patologiei ficatului şi rinichilor sau supradozării în raport cu viteza epurării lui din organism (de exemplu – barbituricele, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace etc.). **Funcțională** – când majorarea efectului curativ şi apariția efectelor toxice precedă acumularea materială a preparatului.
TOLERANȚA	Micşorarea treptată sau dispariția completă a efectului substanței datorită: micşorării reactivității receptorilor; sporirii metabolizării; declanşării mecanismelor reglatoare homeostatice, ce compensează efectele provocate de preparat.
DEPENDENȚA MEDICAMEN-TOASĂ	Psihică sau /şi fizică, caracterizată prin manifestări de comportament şi alte reacții, care necesită nevoia de a utiliza substanța continuu sau periodic, pentru a căpăta efecte psihice benefice sau a evita suferințele privațiunii.

ASOCIATĂ

Fenomenul	*Particularitățile*
SINERGISM	**Sumație** – la administrarea concomitentă a două preparate efectul lor se sumează. **Potențare** – când efectul la administrarea a două preparate e mai mare decât suma lor.
ANTAGONISM	Micşorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor: - direct – acționează asupra aceloraşi receptori; - indirect – acționează asupra diferitor receptori; - chimic – substanțele conțin grupe chimice cu proprietăți opuse; - fiziologic – acțiunea asupra aceloraşi sau diferiți receptori cu efecte opuse; - unidirecțional – când un preparat înlătură efectul altuia, iar cel din urmă nu înlătură efectul primului; - bidirecțional – când preparatele concomitent înlătură efectul unul altuia la mărirea dozei sau concentrației.
INDIFERENȚĂ	Când efectele preparatelor nu se modifică la administrarea concomitentă.


TOLERANȚA
Sensibilitate redusă sau absentă la unele acțiuni ale unui medicament
Congenitală
Dobândită
De specie
exemplu:
iepurii la atropină.
De grup
- hidroxilatorii rapizi la anticoagulante;
- acetilatorii rapizi (izoniazidă, hidra-lazină etc.).
Acută (tahifilaxie)
- se instalează repede;
- este reversibilă;
- poate merge până la dispariția efectului;
- de scurtă durată după suspen-darea tratamentului;
- mecanismele de instalare se datorează:
a) desensibilizării receptorilor;
b) saturării sau epuizării unor receptori sau factori inter-mediari.
Cronică (obişnuința)
1. Diminuarea treptată a unor efecte în urma administrării repetate;
2. Obținerea aceluiaşi efect cu doze majore;
3. Caracteristicele:
- se instalează lent şi nu este completă;
- este reversibilă după un timp variabil de la suspendare;
- este diferită pentru diverse efecte ale preparatului.
4. Mecanismele:
- farmacocinetic (micşorarea absorbției, creşterea metabolismului şi eliminării);
- farmacodinamic („desensibilizarea" celulelor sau receptorilor).


DEPENDENȚA MEDICAMENTOASĂ
Psihică
Necesită administrarea drogului pentru a căpăta o senzație de bine (euforie) sau pentru înlăturarea discomfortului psihic, în pofida faptului că indivizii știu că le dăunează sănătății, situației familiale și sociale și se expun la riscuri pentru dobândirea drogului.
Fizică
Stare patologică care se manifestă numai la întreruperea utilizării sau reducerii importante a dozelor. În aceste cazuri survine sindromul de abstinență sau de retragere cu manifestări caracteristice psihice, vegetative și somatice, opuse efectelor farmacodinamice ale substanței. Mecanismul instalării se datorează sensibilizării unui sistem, a cărui activitate este modulată de sistemul asupra căruia acționează drogul.
Toxicomania
Stare de intoxicație cronică ce se caracterizează prin: dependență psihică, dependență fizică și toleranță
Monotoxicomanii
Politoxicomanii
Majore (morfină, heroină, LSD)
Minore (barbiturice, hipnotice, alcool)

REACȚIILE ADVERSE LA ÎNTRERUPEREA BRUSCĂ A TRATAMENTULUI

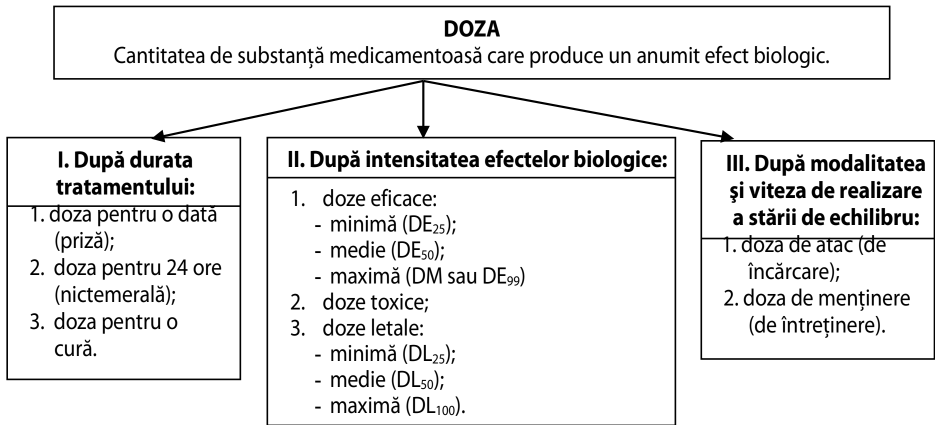
Parametrii	***Tipul de reacție adversă***		
	Efect "rebound" (de ricoșet)	**Sindrom de retragere**	**Insuficiență funcțională**
Tipul de medicament	Se declanşează la întreruperea unui tratament de lungă durată cu antagonişti farmacologici: - H_2-antihistaminice; - β-adrenoblocante; - colinoblocante centrale.	Se declanşează la întreruperea bruscă a unui tratament cu agonişti farmacologici dintr-un sistem modulator sau inhibitor: - opioide de tip morfină; - barbiturice; - benzodiazepine.	Se declanşează la întreruperea unui tratament de durată cu un hormon natural sau de sinteză utilizați ca medicație fiziopatologică, la doze farmacologice: - glucocorticoizii.
Mecanismul	La blocarea receptorilor, sistemul se adaptează compensator prin creşterea numărului de receptori. La întreruperea bruscă, agonistul fiziologic va influența asupra sistemului receptor sensibilizat cu dezvoltarea efectelor exagerate.	Mecanism hetero "up-regulation" caracterizat prin deprimarea eliberării mediatorului chimic la nivelul heterosinapsei unui sistem activator cuplat (sistemul adrenergic cu cel opioid). Compensator, creşte numărul de receptori, iar la suspendarea agonistului farmacologic - mediatorul sistemului activator (Noradr.) va fi eliberat normal şi va excita receptorii sensibilizați cu efecte majore.	Feed-back hipotalamo-hipofizar negativ prin diminuarea secreției de hormon hipotalamic şi ACTH.
Manifestările clinice	Revenirea bolii tratate cu manifestarea exacerbată a simptomelor.	Simptome psihice şi somatice opuse sau complementare acțiunilor farmacodinamice ale medicamentului. Ele reprezintă o manifestare a hiperfuncției unui sistem activator modulat de sistemul în care a activat preparatul suspendat. Sindromul poate varia după simptomatologie, intensitate şi durată în funcție de grupă.	Simptomatologia caracteristică hipofuncției glandei endocrine.

PREPARATELE RESPONSABILE DE REACȚIILE ADVERSE LA ÎNTRERUPEREA BRUSCĂ A TRATAMENTULUI

Preparatele ce provoacă frecvent reacții adverse	*Preparatele ce ocazional provoacă reacții adverse*	*Preparatele la care e posibilă apariția reacțiilor adverse*
- antihipertensivele (clonidina, α-metil-dopa, β-AB); - antianginoasele (β-AB); - antiulceroasele (H_2-histaminoliticele); - antiastmaticele (β-adrenomimeticele); - analgezicele opioide; - glucocorticoizii; - antiepilepticele (barbituricele, benzodiazepinele); - antiparkinsonienele; - anticolinergicele centrale. Suspendarea tratamentului se efectuează prin reducerea treptată a dozelor.	- tranchilizantele (benzodiazepinele); - hipnoticele (cloralhidratul, glutetimida); - neurolepticele; - sedativele (sărurile de brom); - α_2-adrenomimeticele periferice (ca decongestivante); - nitrații; - BCC. Suspendarea în cazul unor doze mari, e preferabilă cu reducerea treptată a dozelor.	- anticoagulantele orale; - anorexigenele.

ACȚIUNEA NEGATIVĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN TIMPUL SARCINII

Acțiunea	*Termenul gravidității*	*Remediile medicamentoase*
Embriotoxică (acțiune asupra zigotei şi blastocitului până la implantare).	1-3 săptămâni	Estrogenii, progestativele, dezoxicorticosteronul, antimetaboliții (mercaptopurina, fluoruracilul), salicilații, barbituricele, sulfamidele etc.
Teratogenă (acțiune în perioada organogenezei)	4-10 săptămâni	I grup – foarte periculoase (absolut contraindicate gravidelor): talidomidul, metotrexatul, trimetoprimul, androgenii, anticoncepționalele. II grup – periculoase: antiepilepticele, dopanul, sarcolizina, antidiabeticele orale, alcoolul etilic, progesteronul. III grup – mai puțin periculoase: salicilații, cloramfenicolul, tetraciclinele, antituberculoasele, neurolepticele, propranololul.
Fetotoxică (acțiune asupra fătului caracteristică substanței date)	Mai des în ultimele săptămâni	Indometacina – provoacă închiderea ductului arterial înainte de naştere. Aminoglicozidele – efect ototoxic. β - adrenomimeticele – deregleză metabolismul glucidic.



PARAMETRII DE SECURITATE

Parametrul	***Caracteristica***
1. Indicele terapeutic (IT)	$IT = DL_{50}/DE_{50}$ (în condiții experimentale) $IT = DE_{50}/DT_{50}$ (în terapeutică) Dacă: IT > 10 – SM poate fi folosită în terapeutică IT < 10 – SM poate fi utilizată numai dacă nu sunt altele cu ITmai mare
2. Factorul de securitate cert (F_s)	$Fs = DL_1/DE_{99}$
3. Limita de securitate standard (LSS)	$LSS = \frac{DL_1 - DE_{99}}{DE_{99}} \times 100$
4. Zona manuabilă terapeutic (diapazonul terapeutic)	intervalul dintre DE_{25} şi DE_{99} (DM)

CALCULAREA DOZELOR ÎN FUNCȚIE DE:

vârstă	***greutate***	***suprafața corpului***
La copii 1-12 ani: **Formula Dilling:** $D_{copil} = \frac{A}{20} \times D_{adult}$ **Formula Young:** $D_{copil} = \frac{A}{A+12} \times D_{adult}$ **Formula Cowlling:** $D_{copil} = \frac{A}{24} \times D_{adult}$ **La vârstnici (peste 70 ani):** $Dvârst = ½ – 2/3 – 3/4\ D_{adult}$	**Formula Hamburgen**: $D_{copil} = \frac{G}{70} \times D_{adult}$ G – masa corpului. **În obezitate:** - greutatea reală în cazul medicamentelor liposolubile; - greutatea ideală în cazul medicamentelor hidrosolubile.	$D_{copil} = \frac{S(m^2)}{1,73m^2} \times D_{adult}$ S – suprafața corpului.

Calcularea dozelor la copii după:

"dozis-factor"	**raportul față de doza adultului**	**tabele speciale**
"dozis-factor" raportul dintre suprafață şi greutate – 6 luni = 1,8; 6 – 10 ani=1,4; 1 – 6 ani = 1,6; 10 – 12 ani=1,2. Mai întâi D_{adult}/70kg, apoi se înmulțeşte cu "dozis-factor" şi cu greutatea copilului la vârsta respectivă.	Dacă D_{adult} =1,0, atunci până la 1 an – 1/40 – 1/12 D_{adult} ; 2 ani – 1/10; 3 ani – 1/8; 4 ani – 1/6; 5 ani – 1/5; 6 ani – 1/4; 8 – 10 ani – 1/3; 11 – 14 ani – 1/2; 15 – 16 ani – 2/3.	Îndeosebi până la 1 an şi pentru preparatele cu un indice terapeutic mic.

FARMACOGENETICA

INFLUENȚA FACTORILOR GENETICI ASUPRA FARMACOCINETICII MEDICAMENTELOR

TIPURILE DE METABOLIZATORI

Tipul de metabolizatori	*Caracteristica*
Metabolizatori activi	persoane, la care activitatea enzimelor ce participă în metabolismul medicamentelor nu este modificată (majoritatea populației);
Metabolizatori "lenți"	purtătorii de mutații ale genei ce determină inhibarea sintezei sau sinteza unei alte enzime neeficiente, ce participă la metabolismul preparatelor. În acest caz efectul medicamentului va fi mai mare ce va necesita micşorarea dozei;
Metabolizatori "rapizi" sau "superactivi"	persoane, la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei şi care contribuie la micşorarea sau absența efectului la preparatul respectiv. În acest caz dozele vor fi mai mari ca cele terapeutice medii.

POLIMORFISMUL GENETIC

Polimorfismul genetic	*Caracteristica*
1	**2**
Butirilcolinesteraza sau pseudocolinesteraza	- hidrolizează acetilcolina şi suxametoniul, miorelaxant depolarizant. - Se constată trei tipuri de mutații care determină sinteza butirilcolinesterazei defecte; - cea mai periculoasă este de tip 1, "liniştită sau fluor-rezistentă" cu diminuarea activității enzimei date şi creşterea sensibilității la suxametoniu, reflectată prin dezvoltarea apnoe mai durabile (peste 30 min. față de 5-10 min.). - Frecvența acestei enzimopatii printre populația europeană constituie 2-4% pentru heterozigoți şi 1:25000 pentru homozigoți. - Pentru evidențierea ei, se foloseşte testul cu dibucaină, care în condiții standard inhibă activitatea butirilcolinesterazei. În condiții normale acesta constituie 80%, la homozigoți – 20%, iar la heterozigoți – 60%, ce permite nu numai evidențierea persoanelor cu sensibilitate la suxametoniu, dar şi a heterozigoților, ce este important pentru profilaxia complicațiilor la generațiile următoare la utilizarea miorelaxantului.
N-acetiltransferaza (NAT1 şi NAT2)	- catalizează acetilarea sulfamidelor, izoniazidei, procainamidei, hidralazinei etc. ; - polimorfism genetic prezintă NAT2; - la acetilatorii lenți (homozigoți) se constată creşterea $T_{0,5}$ al izoniazidei şi al incidenței polinevritelor, cauzate de inhibarea de către preparat a formării piridoxalfosfatului, necesar pentru sinteza mielinei; - la acetilatorii rapizi (homo- şi heterozigoți după NAT2) ai izoniazidei $T_{0,5}$ este de 2 ori mai mic cu diminuarea efectului; - viteza de acetilare este mai importantă în cazul utilizării întrerupte, periodice a preparatuului antituberculos,decât în cazul tratamentului continuu; - polimorfismul genetic al NAT este caracteristic şi pentru hidralazină şi procainamidă (- la acetilatorii lenţi creşte incidența leziunilor hepatice); - ca marcheri ai polimorfismului genetic sunt dapsona şi sulfadimezina.
Tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT)	- TPMT reprezintă enzima ce contribuie la S-metilarea tiopurinelor – citostaticelor din grupul antagoniştilor purinei – mercaptopurinei, azatioprinei, tioguaninei. - La circa 0,3% din populație (predomină la homozigoți), activitatea acestei enzime este foarte mică sau absentă şi atunci se constată o sensibilitate crescută la preparatele respective, cu dezvoltarea reacțiilor adverse (hematologice şi hepatotoxice) grave, datorită formării unor metaboliți toxici (6-tioguanin nucleotide în cazul mercaptopurinei). - La pacienții cu deficitul TPMT dozele mercaptopurinei trebuie să fie de 10-15 ori mai mici ca cele terapeutice medii, pentru a evita efectele toxice.

1	2
P-glicoproteina	- manifestă funcții de pompă de eflux în peretele intestinal cu creşterea eliminării din sânge a unor preparate – digoxinei, verapamilului, diltiazemului, inhibitorilor HIV-proteazei; - printre populația europeană la circa 24% persistă mutații la homozigoți cu diminuarea funcției P-glicoproteinei, ce duce la creşterea concentrației în sânge a digoxinei cu dezvoltarea reacțiilor adverse.
Dihidropirimi-dindehidro-genaza (DPDG)	- rolul fiziologic al DPDG se reduce la reducerea uracilului şi timidinei până la beta-alanină; - această enzimă este responsabilă de metabolizarea fluoruracilului, component frecvent al terapiei antitumorale; - în cazul activității joase a DPDG, creşte $T_{0,5}$ al fluoruracilului de la 8-22 min. până la 160 min., ceea ce contribuie la dezvoltarea unor reacții adverse (neurotoxicitate, cardiotoxicitate) grave.
Paraoxonaza (esteraza aromatică)	- enzimă implicată în metabolismul paraoxonului, preparat anticoliesterazic utilizat în tratamentul glaucomului; - s-a constatat că paraoxonaza participă şi în hidroliza eterică a compuşilor organofosforici, carbamaților, eterilor acidului acetic, substanțelor folosite ca insecticide, gazelor toxice, preparatelor medicamentoase; - purtătorii de mutații, îndeosebi homozigoții, manifestă o sensibilitate mai mare la compuşii organofosforici, fapt constatat la japonezi (41,4%), ce argumentează un număr mai mare de decedați la utilizarea zorinei în timpul celui de al doilea război mondial.
CYP 2D6	- Izoenzimă implicată în metabolismul neurolepticelor, antidepresivelor, beta-adreno-blocantelor etc., ceea ce poate determina diferențe în efectele benefice şi adverse. La metabolizatorii lenți după CYP 2D6 se constată mai frecvent reacții adverse la preparatele metabolizate prin această enzimă: - metoprololul poate pierde cardioselectivitatea cu dezvoltarea bronhospasmului; - propafenona poate manifesta activitate beta-adrenoblocantă prin metabolitul 5-hidroxipropafenonă; - acțiunea analgezică a codeinei se poate diminua, deoarece nu se formează morfina din cauza diminuării O-demetilării codeinei; - imipramina, în insuficiența CYP 2D6, datorită acumulării nortriptilinei creşte probabilitatea hipotensiunii arteriale, cardiotoxicității, tremorului, acțiunii sedative. În aceste cazuri, va fi necesară o micşorare a dozelor preparatelor respective la metabolizatorii lenți după CYP 2D6. În unele situații, prin diminuarea formării unor metaboliți activi, se poate reduce incidența unor reacții adverse: - la utilizarea procainamidei, la metabolizatorii lenți, se micşorează incidența sindromului lupoid, datorită diminuării formării N-hidroxiprocainamidei; - la metabolizatorii lenți poate creşte incidența cancerului pulmonar cauzat de dereglarea metabolismului nicotinei. La metabolizatorii rapizi se constată diminuarea efectelor terapeutice ale preparatelor metabolizate de CYP 2D6.
CYP 2C9	- participă la metabolizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, fenitoinei, derivaților sulfonilureei (antidiabetice orale), varfarinei etc.; - la metabolizatorii lenți inactivarea preparatelor respective se reduce şi poate creşte incidența reacțiilor adverse, fapt ce va necesita micşorarea dozelor.
CYP 2C19	- participă la metabolizarea imipraminei, diazepamului, barbituricelor, acidului valproic, antimalaricelor; - la metabolizatorii lenți va creşte incidența reacțiilor adverse sau reducerea efectului terapeutic (hidroxiclorochinei, care necesită transformarea în forma activă).
CYP 2A6	- implicată în metabolismul unui număr mic de preparate (nicotinei, ciclofosfamidei, ritonavirului, cumarinelor); - în cazul deficienței acestei enzime, pot surveni reacții adverse (hemoragii în cazul utilizării cumarinelor).

INFLUENȚA FACTORILOR GENETICI ASUPRA FARMACODINAMIEI MEDICAMENTELOR

Polimorfismul genetic	*Caracteristica*
Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-FDG)	- G-6-FDG transformă glucozo-6-fosfat în fosfogluconat cu reducerea NADP în NADP-H, care cedează un electron în reacţia de trecere a glutationului oxidat în glutation redus, care este un antioxidant puternic ce protejează proteinele membranei celulare de oxidare. - În insuficiența G-6-FDG va surveni hemoliza eritrocitelor la utilizarea preparatelor cu prorpietăți oxidative (sulfamidele, dapsona, nitrofuranele, chinidina, primachina, acidul nalidixic şi mai rar – fenacetina, acidul acetilsalicilic, clorochina, mepacrina, menadiona, nitrații, cloramfenicolul). - Există două forme ale deficitului acestei enzime : „negroidă" şi „mediteraniană". - Forma „negroidă" se caracterizează prin inactivarea mai rapidă a enzimei cu liza eritrocitelor „vechi (peste 55 zile)", cu dezvoltarea unei hemolize acute la primele administrări ale preparatelor, iar la utilizarea de durată se constată o hemoliză cronică slab marcată. - În cazul formei „mediteraniene" se depistează un defect al G-6-FDG cu reducerea activității şi hemoliza eritrocitelor tinere şi vechi, cu dezvoltarea unei hemolize intense, ce se manifestă pe toată perioada utilizării preparatelor. - Incidența acestei enzimopatii constituie 1-15%, iar la europeni este mică.
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	- Polimorfismul genei ECA e cauzată de inserția (I - insertion) sau absența (D - depletion) perechii 287 a bazelor nucleotidice şi a căpătat denumirea de I/D polimorfism. - Se evidențiază mai multe tipuri de polimorfism: DD-genotip, când activitatea ECA este cea mai mare, ID – moderată şi II –minimă. - La persoanele cu II genotip, inhibitorii enzimei de conversie (IEC) provoacă cel mai accentuat efect antihipertensiv, o reducere mai esențială a nivelului angiotensinei II şi aldosteronului în plasmă. - IEC nu vor exercita efect nefroprotectiv la pacineții cu genotip DD în cazul afectărilor rinichilor, dar vor fi efective la persoanele cu II şi ID-genotip.
Beta-2-receptorii	- Mutațiile genei beta-2-receptorilor vor fi responsabile de absenţa efectului bronhodilatator la administrarea beta-2-adrenomimeticelor cu acţiune scurtă (salbutamol etc.), determinat de diminuarea densității acestor receptori. - Homozigoții cu aceste mutații pot constitui până la 40% din populația europeană, ce trezeşte mari dificultăți în tratamentul maladiilor obstructive pulmonare. - Preparatele de elecție vor fi beta-2-adrenomimeticele cu acțiune de lungă durată (salmeterol, formoterol), deoarece efectul bronhodilatator al acestora nu va fi influențat de mutațiile respective ale genei.
Porfiria	- maladie caracterizată prin defecte genetice ale enzimelor ce participă la sinteza hemului; - în rezultatul creşterii activității sintetazei δ-acidului aminolevulonic, va contribui la acumularea δ-acidului aminolevulonic şi porfobilinogenului; - se evidențiază forma eritropoietică, hepatică şi mixtă de porfirie ce se moştenesc după tipul autosom-dominant.; - la acutizarea maladiei se constată dureri acute în abdomen, polineuropatii, dereglări psihice, convulsii; - unele medicamente sunt capabile să provoace acutizarea porfiriei, posibil, prin creşterea activității enzimei respective. Printre acestea se enumără: antipirina, sulfamidele, barbituricele, diazepamul, diclofenacul, carbamazepina, izoniazida, ketoprofenul, imipramina, metoclopramida, metildopa, nitrazepamul, rifampicina, ranitidina, teofilina, fenilbutazona, fenitoina, furosemidul, cloramfenicolul, estrogenii, grizeofulvina etc.; - utilizarea acestor medicamente la bolnavii cu porfirie necesită precauții.
Methemoglobinemia congenitală	- Maladia poate fi cauzată fie de anomalia moleculei de hemoglobină, fie de diminuarea activității diaforazei I, ce participă în oxidarea hemoglobinei (determinată autosom-recisiv). - La utilizarea unor remedii (sulfamidelor, fenacetinei, nitraților etc.), chiar în doze terapeutice, se poate constata o creştere excesivă a nivelului methemoglobinei. - În acest caz va fi necesar tratamentul de urgență cu acid ascorbic, albastru de metilen etc. Din aceste considerente, la astfel de pacienți e necesar de evitat utilizarea preparatelor capabile să provoace methemoglobinemie.

SISTEMUL CITOCROMULUI P-450 ÎN METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

Tipul CYP-450 (enzimele şi izoenzimele)	***Localizarea***	***Caracterizarea enzimei sau izoenzimei***
1	**2**	**3**
CYP I: 1A (1A1 şi 1A2) şi 1B(1B1)		- participă la metabolismul xenobioticelor (medicamente şi hidrocarburi aromatice policiclice – componentele de bază a fumului de tutun şi produsele arderii carburanţilor organici); - pot fi induse de hidrocarburile aromatice, inclusiv dioxina şi tetraclorbenzo-p-dioxina; - nu participă la metabolismul medicamentelor.
CYP 1A1	- preponderent în plămîni - mai puţin în limfocite şi placentă	- este importantă în metabolizarea hidrocarburilor aromatice (benzpiren, nitrozamine) cu transformarea lor în substanţe cancerigene; - la fumători hidrocarburile aromatice pătrund în celulă unde se cuplează cu proteina reglatoare a transcripţiei, iar complexul format cu participarea proteinei ARNt penetrează în nucleu şi stimulează expresia genei CYP 1A1; - la fumători inducţia 1A1 are loc mai intensiv cu bioactivarea cancerigenelor, ce explică incidenţa mai mare a cancerului pulmonar.
CYP 1A2	- preponderent în ficat	- participă la metabolizarea hidrocarburilor aromatice; - este implicată în metabolizarea medicamentelor (fenacetina, paracetamolul, teofilina, aminofilina, cafeina, antipirina, cocaina, clozapina, haloperidolul, amitriptilina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, propranololul, verapamilul, estrogenii, tamoxifenul, tacrinul); - este importantă în metabolizarea şi unor produse alimentare (pasternacul, ţelina, pătrunjelul, sucul de greipfruct); - activitatea izoenzimei poate fi indusă de: omeprazol, lansoprazol, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, eritromicină, claritromicină, rifampicină, ritonavir, insulină, precum şi de fumat, grăsimi, cărbunii din lemn.
CYP IIA (CYP 2A6)	- preponderent în ficat	- participă în metabolismul medicamentelor; - substrate pentru CYP 2A6 sunt: nicotina, ciclofosfamida, ifosfamida, ritonavirul; - participă în bioactivarea nitrozaminelor din fumul de tutun, precum şi a unor substanţe mutagene; - CYP IIA sunt induse de fenobarbital
CYP IIC CYP 2C9	în ficat	- CYP 2C9 participă la inactivarea antiinflamatoarelor steroidiene şi nesteroidiene, fenobarbitalului, fenitoinei, dicumarolului, lozartanului, tolbutamidei, dapsonei, sulfonamidelor, zidovudinei, diazepamului, temazepamului, moclobemidei, fluoxetinei; - inductori ai izoenzimei sunt rifampicina, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina; - supresori ai izoenzimei sunt – omeprazolul, amiodarona, fluvoxamina, ritonavirul, cimetidina, antifungicele (derivaţii de azol).
CYP 2C19	- în ficat	- CYP 2C19 participă la metabolismul antidepresivelor tricilice, diazepamului, temazepamului, omeprazolului, lansoprazolului, propranololului, fenitoinei, barbituricelor, acidului valproic, zidovudinei, rifampicinei; - izoenzima respectivă poate fi activată de prednisolon, noretindron şi preparatele ce induc CYP 2C; - supresia este cauzată de ticlopidină, fluoxetină, paroxetină şi supresorii caracteristici pentru CYP 2C9.

1	2	3
CYP IID **(CYP 2D6)**	- în ficat	- participă la metabolizarea în ficat a circa 20% de medicamente, printre care: antidepresivele tricilcie şi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, venlafaxina, neurolepticele (clozapina, flufenazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, risperidon, tiotixen etc.), mexiletina, propafenona, flecainida, encainida, chinidina, propranolol, metoprolol, timolol, alprenolol, fenformina, amfetamina, codeina, morfina, dextrometorfan, codeina, oxicodon, hidrocodon, omeprazol, halotan, selegilina etc.; - CYP 2D6 nu are inductor; - supresori sunt: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fenotiazinele, haloperidolul, ketoconazolul, cimetidina, statinele, ritonavirul, amiodarona, encainida, clorfeniramina, antidepresivele triciclice, venlafaxina.
CYP IIE **CYP 2E1**	- în ficat	- este specific indusă de etanol; - izoforma 2E1 din ficat este implicată în metabolismul a circa 7% de medicamente, printre care: etanolul şi alţi alcooli, paracetamolul, anestezicele inhalatorii (halotan etc.), dapsona, cafeina, sulfonamidele, clorzoxazona; - împreună cu 1A2 asigură transformarea paracetamolului în N-acetilbenzochinonimine, care posedă hepatotoxicitate înaltă; - este implicată în metabolismul nitrozaminelor, hidrocarburilor aromatice (de tipul benzolului şi anilinei) şi alifatice , precum şi în oxidarea colesterolului lipoproteinelor de densitate mică (LDL). - poate fi indusă de etanol, izoniazidă, clofibrat; - poate fi inhibată de cimetidină, etanol, izoniazidă, disulfiram.
CYP IIIA (3A3, 3A4, 3A5 şi 3A7)	- 3A3 şi 3A5 în stomac şi intestin - 3A7 în ficatul fătului	- constituie 30% din izoenzimele hepatice şi 70% din cele intestinale.
CYP 3A4	-3A4 în ficat	- e cea mai importantă izoenzimă în metabolismul medicamentelor; - participă la inactivarea a circa 60% din preparatele utilizate în medicină: a) antidepresivele (amitriptilina, clomipramina, imipramina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina etc.); b) tranchilizantele (alprazolam, bromazepam, diazepam, midazolam, triazolam); c) blocantele canalelor calciului (nifedipina, verapamil, diltiazem, felodipina); d) macrolidele (eritromicina, claritromicina); e) antiaritmicele (chinidina, lidocaina, propafenona, amiodarona, disopiramida); f) preparatele hormonale steroidiene şi steroizii endogeni (cortizol, dexametazona, testosteron, etinilestradiol, progesteron); g) inhibitorii HIV proteazei; h) cisaprida, ciclosporina, tamoxifen, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, alfentanil, dextrometorfan, astemizol, terfenadina, loratadina, vinblastina, dapsona; - substrate specifice sunt dapsona, eritromicina, nifedipina, lidocaina, testosteronul şi cortizolul; - inductori sunt: fenitoina, barbituricele, rifampicina, eritromicina, omeprazolul, lansoprazolul, dexametazona, steroizii sexuali, ciclofosfamida; - supresori sunt: ketoconazolul, itraconazolul, fluconazolul, eritromicina, claritromicina, antidepresivele triciclice, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, ciclosporina, tacrolimus, omeprazolul, lansoprazolul, blocantele canalelor calciului (îndeosebi diltiazemul), corticosteroizii, tamoxifenul, midazolamul.

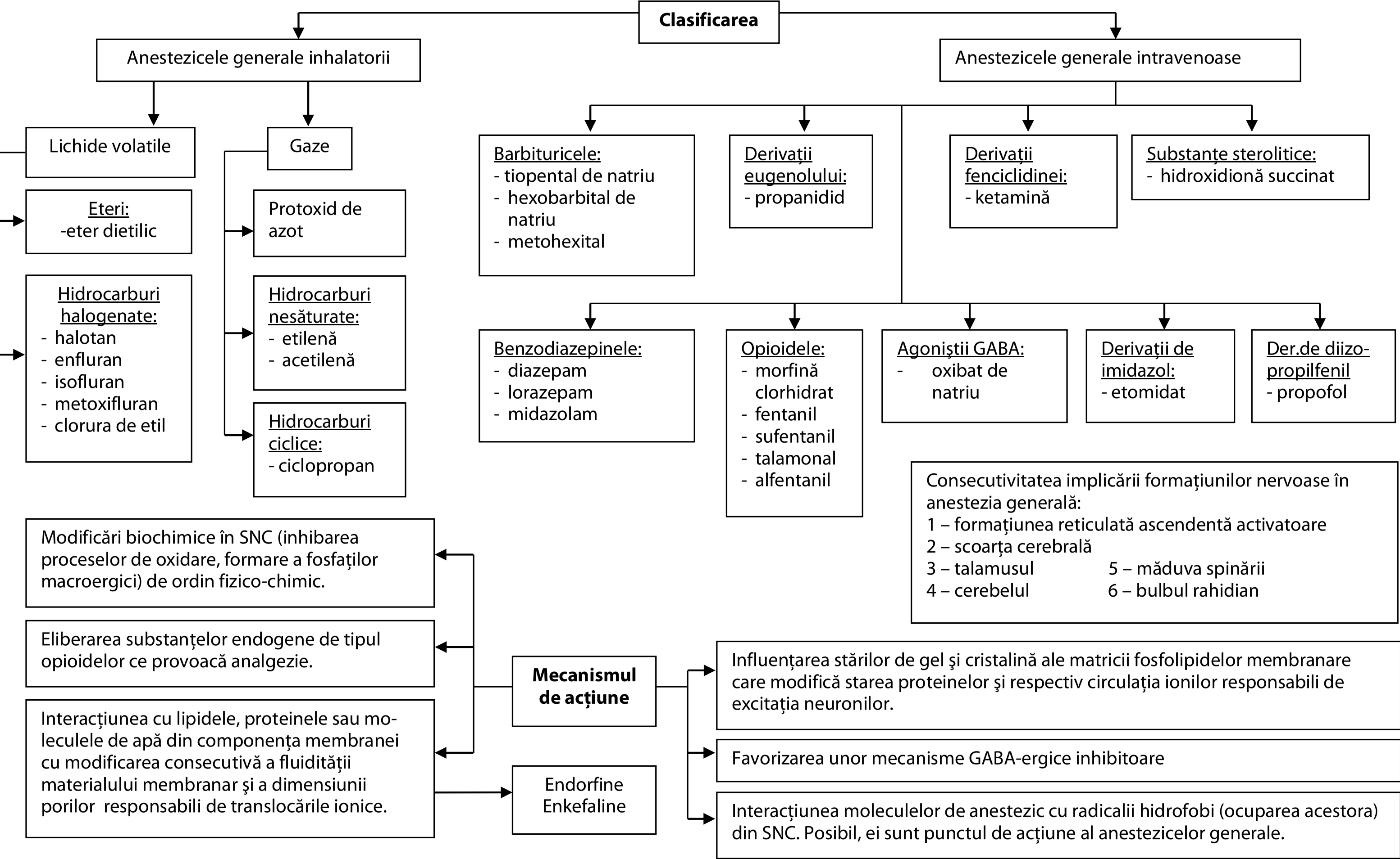
PROCESELE DE METABOLIZARE LA I – A ETAPĂ DE EPURARE – BIOTRANSFORMARE

Reacția de biotransformare	Tipul reacției	Preparatele ce se supun acestei reacții
Oxidarea microzomială (dependentă sau independentă de citocromul P-450 (CYP-450)	a) Hidroxilarea aromatică b) Hidroxilarea alifatică c) N-dealchilarea oxidativă d) O-dealchilarea oxidativă e) Epoxidarea f) N-oxidarea aminelor binare g) N-oxidarea aminelor terțiare h) S-oxidarea k) Dezaminare l) Dehalogenizare m) Desulfurare	- propranolol, fenobarbital, fenitoină, fenilbutazonă, amfetamină, varfarină, clorpromazină, lidocaină, estradiol; - clorpropamidă, ibuprofen, fenilbutazonă, tiopental de sodiu; - morfină, etilmorfină, cafeină, teofilină, codeină, atropină, imipramină, fentanil, izoprenalină; - codeină, fenacetină; - carbamazepină; - paracetamol, clorpromazină, imipramină, morfină; - nicotină; - cimetidină, clorpromazină; - diazepam, histamină; - halotan, enfluran; - tiopental de sodiu, tioridazină.
Oxidarea nemicrozomială		- independentă de CYP-450 se poate realiza cu participarea flavinmonooxigenazei (amitriptilină, clorpromazină), aminooxidazelor (epinefrină) sau prin dehidrogenare (etanol).
Reducerea	a) azo-reducerea b) nitro-reducerea c) reducerea carbonilică	- sulfamidele; - cloramfenicol, clonazepam, nitrazepam; - naloxonă, prednisolon.
Hidroliza	a) hidroliza eterică b)) hidroliza amidică	- acidul acetilsalicilic, procainamidă, cocaină, norepinefrină; - procainamidă, lidocaină, indometacină, pilocarpină, izoniazidă, fentanil.

FARMACOGENETICA ENZIMELOR FAZEI II DE METABOLIZARE

Tipul reacției și enzimei	***Localizarea***	***Caracterizarea***
1	**2**	**3**
Acetilarea N-acetiltransferaza (tip NAT_1 și NAT_2),	- în ficat	- este una din metodele cele mai vechi de inactivare a medicamentelor şi toxinelor; - în procesul de acetilare participă N-acetiltransferaza (tip NAT_1 şi NAT_2), localizată în citosol, şi coenzima A; - acetilarea depinde de starea funcțională a ficatului şi altor organe ce conțin NAT; - intensitatea acetilării în organism este controlată de beta-2-adrenoreceptori, acidul pantotenic, piridoxină, tiamină, acidul lipoic; - NAT_1 acetilează o cantitate mică de arilamine şi nu manifestă polimorfism genetic; - NAT^2, localizată în cromosomul 8, este responsabilă de acetilarea majorității medicamentelor şi posedă polimorfism genetic; - substrate pentru NAT_2 pot fi procainamida, hidralazina, sulfamidele (sulfasalazina, sulfametoxazolul, sulfacetamida etc.), aminoglutetimida, izoniazida, nitrazepamul, cafeina.

1	2	3
Glucurono-conjugarea UGT-glucuronil-transferaza	- în ficat, intestin, pulmoni, creier, rinichi	- reprezintă cuplarea substratului cu acidul glucuronic; - se cunoasc subfamiliile UGT_1 şi UGT_2 şi peste 20 de izoenzime; - glucuronoconjugarea are loc preponderent în ficat; - genele ce controlează expresia UGT-glucuroniltransferazelor se localizează în cromosomii 1 (UGT_1) şi 4 (UGT_2); - Glucuronoconjugării se supun: a) fenolii (propofolul, paracetamolul, naloxona); b) alcoolii (cloramfenicolul, codeina, oxazepamul); c) aminele alifatice (ciclopiroxul, lamotrigina, amitriptilina); d) acizii carbonici (fenilbutazona etc.) şi carboxilici (naproxenul, ketoprofenul, fenoprofenul, ibuprofenul etc.); e) sulfamidele, amitriptilina, imipramina, doxepina, ciproheptadina, clorpromazina, acidul valproic, labetalolul, etinilestradiolul, clofibratul, diflunisalul, morfina, oxazepamul. - Glucuronoconjugarea, de regulă, contribuie la formarea metaboliţilor neactivi şi mai rar la cei activi (morfină-6-glucuronid). - UGT-glucuroniltransferaza are şi un rol fiziologic important, reflectat prin glucuronconjugarea substratelor endogene: bilirubinei (preîntâmpină acumularea fracţiei libere), hormonilor (tiroxinei, triiodtironinei, hormonilor steroizi), acizilor biliari, retinoizilor. - UGT-glucuroniltransferaza poate contribui la activarea cancerigenelor cu formarea de glucuronizi cancerigeni (N-glucuronid 4-aminobifenil, N-glucuronid-N-acetilbenzidin, O-glucuronil 4-nitrozo-amino-1-(3-piridil)-1-butanon).
Glutationcon-jugarea	- în ficat	- reprezintă alipirea glutationului la substrat cu participarea glutation-S-transferazei, enzimă citozolică şi microzomială; - se supun epoxidele, arenoxidele, hidroxiaminele; - din medicamente, glutationconjugarea este cea mai importantă, pentru inactivarea paracetamolului, îndeosebi în condiţii fiziologice, şi a acidului etacrinic.
Metilarea		- presupune fixarea substratului exogen cu S-adenozil-metionina, cu participarea transmetilazei citozolice; - acest tip de conjugare este caracteristic pentru catecolamine (epinefrina, dopamina, norepinefrina), histamină şi acidul nicotinic.
Sulfoconju-garea		- alipirea la substrat a acidului sulfuric prin intermediul sulfotransferazei citozolice; - conjugării cu rezidul sulfuric se supun arilaminele, fenolii (paracetamolul), catecolaminele (izoprenalina) şi morfina.
Conjugarea hidrică		- fixarea apei prin intermediul epoxidhidrolazei microzomiale sau citozolice; - substrate pentru acest tip de conjugare servesc arenoxidele, alchenoxidele, epoxidele acizilor graşi şi carbamazepina.


MEDICAMENTELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL
ANESTEZICELE GENERALE
Clasificarea
Anestezicele generale inhalatorii
Lichide volatile
Eteri:
-eter dietilic
Hidrocarburi halogenate:
- halotan
- enfluran
- isofluran
- metoxifluran
- clorura de etil
Gaze
Protoxid de azot
Hidrocarburi nesăturate:
- etilenă
- acetilenă
Hidrocarburi ciclice:
- ciclopropan
Anestezicele generale intravenoase
Barbituricele:
- tiopental de natriu
- hexobarbital de natriu
- metohexital
Derivații eugenolului:
- propanidid
Derivații fenciclidinei:
- ketamină
Substanțe sterolitice:
- hidroxidionă succinat
Benzodiazepinele:
- diazepam
- lorazepam
- midazolam
Opioidele:
- morfină clorhidrat
- fentanil
- sufentanil
- talamonal
- alfentanil
Agoniștii GABA:
- oxibat de natriu
Derivații de imidazol:
- etomidat
Der.de diizopropilfenil
- propofol
Consecutivitatea implicării formațiunilor nervoase în anestezia generală:
1 – formațiunea reticulată ascendentă activatoare
2 – scoarța cerebrală
3 – talamusul
4 – cerebelul
5 – măduva spinării
6 – bulbul rahidian
Mecanismul de acțiune
Modificări biochimice în SNC (inhibarea proceselor de oxidare, formare a fosfaților macroergici) de ordin fizico-chimic.
Eliberarea substanțelor endogene de tipul opioidelor ce provoacă analgezie.
Interacțiunea cu lipidele, proteinele sau moleculele de apă din componența membranei cu modificarea consecutivă a fluidității materialului membranar și a dimensiunii porilor responsabili de translocările ionice.
Endorfine
Enkefaline
Influențarea stărilor de gel și cristalină ale matricii fosfolipidelor membranare care modifică starea proteinelor și respectiv circulația ionilor responsabili de excitația neuronilor.
Favorizarea unor mecanisme GABA-ergice inhibitoare
Interacțiunea moleculelor de anestezic cu radicalii hidrofobi (ocuparea acestora) din SNC. Posibil, ei sunt punctul de acțiune al anestezicelor generale.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR GENERALE INHALATORII

Parametrii	*Halotan*	*Eterul dietilic*	*Enfluran*	*Metoxifluran*	*Protoxidul de azot*	*Ciclopropan*
I. Proprietăți fizico-chimice 1) lichid volatil	+	+	+	+ (puțin)		
2) gaz					+	+
3) coeficientul de partiție sânge/gaz	2,3	12	1,9	12	0,47	0,46
4) inflamabil	-	+	-	-	-	+
5) explozibil	-	+	-	-	- (+ cu O_2)	+
6) efect coroziv	+	-	-	-	-	-
7) alterarea cauciucului	+	-	+	+ (şi polivinilul)	-	-
8) gust	dulciu	-	-	-	-	dulciu
9) miros	de fructe	pătrunzător	-	-	-	dulciu
II. Efectul anestezic 1) potența	+++	+	++	++++	+	+++
2) concentrații ce produc pierderea cunoştinței	2-4%	10-15%	4%	2-3%	35-80%	6-8%
3) concentrații pentru menținerea anesteziei	1-2%	3-5%	0,5-3%	0,2-0,5%	80%	20-25%
4) dezvoltarea anesteziei (inducția-min)	până la 10	15-20	până la 10	10-30	2-4	2-3
5) succesiunea fazelor	rapidă	lentă	rapidă	lentă	rapidă	rapidă
6) fenomene de excitație	-	+	+	±	++	±
7) analgezia	slabă	moderată	slabă	bună	slabă	
8) relaxarea musculară	incompletă	bună	moderată	bună	slabă	bună
9) deprimarea respirației	+	±	++	++	+	+
10) deprimarea cordului	+	±	+	++	+	0
11) acțiunea iritantă	-	++	-	+		-
12) presiunea arterială	micşorează	nu modif. sau creşte	micşorează (la doze mari)	micşorează	nu modifică	nu modifică sau creşte
13) revenirea după anestezie	rapidă, plăcută	lentă (20-40 min.) şi neplăcută	rapidă	lentă	rapidă	rapidă, liniştită
14) frecvența greței şi vomei la trezire	mică	mare	mică	mică	mare	mică

Notă: + – prezența efectului şi gradul de manifestare
0 – nu influențează
- – lipsa efectului

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR GENERALE INHALATORII

Parametrii	*Caracterizarea*
După activitatea anestezică (în ordine descrescândă)	metoxifluran > halotan = ciclopropan > enfluran > eter dietilic = protoxid de azot.
După durata inducției	a) rapidă – 2-4 min – protoxid de azot, ciclopropan; b) moderată – până la 10 min – halotan, enfluran; c) lentă – 10-30 min – metoxifluran, eter dietilic.
După succesiunea fazelor	a) rapidă – protoxid de azot, ciclopropan, halotan b) lentă – metoxifluran, eter dietilic.
După prezența fenomenului de excitație (în ordine descrescândă a frecvenței)	protoxid de azot, eter dietilic = enfluran > metoxifluran = ciclopropan > halotan.
După prezența analgeziei	a) bună – metoxifluran; b) moderată – eter dietilic; c) slabă – halotan, enfluran, protoxid de azot.
După gradul relaxării musculare	a) bună – eter dietilic, metoxifluran, ciclopropan; b) moderată – enfluran; c) slabă – halotan, protoxid de azot.
După gradul deprimării respirației	a) marcată – metoxifluran, enfluran; b) moderată – halotan, protoxid de azot, ciclopropan; c) slabă – eter dietilic.
După gradul deprimării funcției cardiace	a) marcată – metoxifluran; b) moderată – halotan, enfluran, protoxid de azot; c) slabă – eter dietilic.
Revenirea din anestezie	a) rapidă – halotan, enfluran, ciclopropan, protoxid de azot; b) lentă – metoxifluran, eter dietilic.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE ANESTEZICELOR INHALATORII

Preparatul	*Indicațiile*	*Contraindicațiile şi precauțiile*
Halotan	- chirurgia toracală; - chirurgia obstetricală şi procedeele obstetricale; - anestezia generală la bolnavii cardiaci, la bolnavii cu astm bronşic şi bronşită cronică abstructivă; - neurochirurgie; - pentru inducție, când intubarea este dificilă şi anestezicele i/v sunt contraindicate.	- la bolnavii cu afecțiuni cardiovasculare, îndeosebi aritmii ectopice şi dereglări ale conductibilității; - în maladii hepatice; - în timpul naşterii; - hipertensiune intracraniană; - febră la o anestezie anterioară.
Metoxifluran	- chirurgia obstetricală; - pentru anestezia naşterilor	- în afecțiuni hepatice şi renale.
Eter dietilic	- anestezia generală la pacienții cardiaci; - chirurgia toracală; - continuarea anesteziei după inducție cu halotan; - pentru anestezia naşterilor; - procedee obstetricale; - pentru inducție, când intubarea este dificilă şi anestezicele i/v sunt contraindicate	- hipertensiune intracraniană; - afecțiuni pulmonare; - şoc; - diabet zaharat; - insuficiență hepatică şi renală; - hipertiroidism; - febră la copii (convulsii).
Protoxid de azot	- inducția şi menținerea anesteziei generale în asociere cu alte anestezice (halotan, eter dietilic, tiopental, ketamină); - în doze subanestezice, ca analgezic în obstetrică, urgențe în tratamentul plăgilor, postoperator, fizioterapie.	- traumatisme craniene cu pierderea cunoştinței; - preumotorax, pneumopericard; - obstrucție intestinală; - bronşită cronică obstructivă, emfizem; - intoxicație acută cu alcool; - plăgi faciale mari.
Ciclopropan	- chirurgia toracală; - chirurgia obstetricală; - chirurgia abdominală.	

FARMACOCINETICA ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE ANESTEZICELOR INHALATORII

Preparatul	*Farmacocinetica*	*Reacțiile adverse*
Halotan Metoxifluran Enfluran	- se elimină preponderent pe cale respiratorie (80%) cu viteză variată; - parțial (3-12%) se metobolizează în ficat cu formarea unor metaboliți ce posibil, sunt responsabili de afectarea toxică sau imună a ficatului; - halotanul şi enfluranul, datorită coeficientului de partiție sânge/gaz mic, sunt mai puțin solubili în sânge şi asigură o inducție rapidă a anesteziei. La întreruperea anesteziei, ei difuzează rapid din sânge în alveole cu substituirea oxigenului şi dezvoltarea anoxiei. Din aceste considerente, timp de câteva minute, bolnavii trebuie să primească inhalație cu oxigen. Metoxifluranul, dimpotrivă este uşor solubil în sânge şi are un coeficient respectiv mare, induce anestezia mai lent din cauză necesității umplerii sângelui ca rezervuar.	- hipotensiune arterială (mai marcată la halotan şi mai puțin la enfluran); - deprimarea respirației (mai marcată la enfluran, metoxifluran); - inhibă funcțiile miocardului (contractilitatea, conductibilitatea) cu aritmii cardiace, creşterea sensibilității la catecolamine; - necroză hepatică (îndeosebi halotanul, metoxifluranul) - hipertermie malignă (halotanul); - nefrotoxicitate (metoxifluranul); - excitație motorie, chiar convulsii (enfluranul).
Eter dietilic	- se elimină preponderent prin plămâni (85-90 %); - parțial se excretă prin piele, rinichi, lapte şi sudorație; - o mică parte se metabolizează; - la contactul cu aerul, lumina şi vaporii de apă poate forma peroxizi şi acetaldehidă cu efecte toxice; - datorită coeficientului mare de partiție sânge/gaz, inițial e necesar de completat rezervuarul dat (sângele), după ce va difuză mai intens şi în creier, deci inducția va fi lentă.	- hipersalivație; - hipersecreția glandelor bronşice; - laringospasm; - stop cardiac (excitarea baroreceptorilor); - micşorarea motilității şi secreției glandelor tubului digestiv; - convulsii (mai frecvente la copii); - toleranță la alcoolici.
Ciclopropan	- se elimină practic totalmente prin plămâni; - circa 0,5% se poate metaboliza până la apă şi bioxid de carbon; - datorită unui coeficient foarte mic de partiție sânge/gaz rapid difuzează în creier cu o fază de inducție scurtă, iar la întreruperea administrării poate fi cauză de anoxie.	- hipersecreție şi bronhospasm; - aritmii; - colaps; - creşte tonusul şi peristaltismul tubului digestiv; - hiperglicemie.
Protoxid de azot	- se elimină rapid şi complet prin plămâni (timp de 10 min); - nu se metabolizează; - nu se cuplează cu hemoglobina şi alte țesuturi; - ca şi ciclopropanul are un coeficient foarte mic de partiție sânge/gaz cu consecințele respective.	- difuzează în unele spații ale organismului (distensia viscerelor cavitare, apariția pneumotoraxului); - hipoxie; - afectarea toxică a hematopoezei, inclusiv asupra personalului; - pericolul de efect teratogen la expunerea prelungită şi repetată; - methemoglobinemie (cauzată de oxizii de azot ce poluează preparatul) cu cianoză rapidă şi progresivă, edem pulmonar.

CLASIFICAREA ANESTEZICELOR GENERALE INTRAVENOASE
DUPĂ DURATA ACȚIUNII

A. scurtă – (până la 10 min.)	Metohexital Propanidid Ketamină i/v	Etomidat Propofol
B. medie (15-60 min.)	Tiopental Fentanil Ketamină	Medazolam Sufentanil Talamonal
C. lungă (peste o oră)	Hidroxidionă Oxibat de natriu Diazepam	Morfină Lofentanil

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR GENERALE INTRAVENOASE

După faza de inducție	***Preparatele***		
A. rapidă (10-30 sec.)	Ketamină i/m Propanidid	Tiopental Etomidat	Metohexital Propofol
B. moderată (2-5 min.)	Hidroxidionă Tolamonol	Ketamină i/m Midazolam	Fentanil
C. lentă (15-60 min.)	Morfină	Oxibat de natriu	Diazepam
Succesiunea fazelor			
A. rapidă	Ketamină Etomidat Tiopental	Metohexital Propofol Propanidid	Talamonal Fentanil Sufentanil
B. lentă	Hidroxidionă Midazolam	Oxibat de natriu Morfină	Diazepam
Profunzimea anesteziei			
A. somn superficial	Tiopental Propanidid	Metohexital Midazolam	Ketamină Etomidat
B. somn anestezic (III st.)	Oxibat de natriu Fentanil	Diazepam Talamonal	
După prezența ef. anestezic			
A. marcat	Ketamină, fentanil, talamonal, morfină, sufentanil, lofentanil.		
B. slab	Tiopental, metohexital, propanidid, oxibutirat de natriu, hidroxidionă.		
C. absent	Etomidat, propofol, diazepam, midazolam		
Relaxarea musculară			
A. marcată	Oxibutirat de natriu, diazepam, midazolam		
B. slabă	Tiopental, metohexital, etomidat		
C. lipseşte	Ketamină, hidroxidionă.		
D. creşte tonusul	Fentanil, talamonal, propanidid		
Inhibiția respirației			
A. marcată	Fentanil, talamonal, morfină		
B. moderată	Tiopental, metohexital, propanidid, hidroxidionă, propafol, diazepam, midazolam		
C. practic absentă	Ketamină, oxibatul de natriu, etomidat.		
Trezirea din anestezie			
A. rapidă	Tiopental, metohexital, propanidid, etomidat, propofol		
B. lentă	Ketamină, hidroxidionă, diazepam, midazolam.		

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR INTRAVENOASE

Nr.	*Parametrii*	*Barbituri-cele*	*Ketamina (kalipsol)*	*Propanidid (Sombrevin)*	*Hidroxidiona (viadril)*	*Oxibat de natriu*
1.	**Faza de inducție**	10-30 sec.	10-30 sec. i/v 3-4 min. i/m (2-8)	10-15 sec.	2-4 min.	15-40 min. i/v 40-60 per os
2.	**Succesiu-nea fazelor**	f.rapidă	f.rapidă	rapidă	lentă	lentă
3.	**Profunzi-mea anesteziei**	somn superficial	somn superficial	somn superficial	somn anestezic	somn anestezic, nivelul III
4.	**Fenomene de excitație**	la introduce-rea lentă	persistă	relativ frecvente	lipsesc	pot fi
5.	**Analgezia**	slabă sau lipseşte	intensă	slabă	insuficientă	slabă
6.	**Relaxarea musculară**	slabă şi trecătoare	nu e influențată	fibrilații la început	-	marcată
7.	**Diminua-rea respirației**	moderată	lipseşte	moderată	moderată	nu influențează
8.	**Diminua-rea circulației**	moderată	directă, însă nu se manifestă din cauză excesului cate-colaminelor	persistă (↓ pa)	moderată	nu influențează
9.	**Durata anesteziei**	10-15 min.	5-10 min.-i/v, 25 min.-i/m (12-40)	2-6 min.	1-3 ore	1,5-3 ore – i/v 1,5-2,5 ore-per os
10.	**Revenirea după anestezie**	neplăcută (delir, halucinații confuzie, excitație)	rapidă	lentă	lentă (câteva ore) cu greață, vomă	lentă (câteva ore) cu greață, vomă

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR INTRAVENOASE

Nr.	*Parametrii*	*Diazepam*	*Midazolam*	*Etomidat*	*Propofol*	*Fentanil*
1.	**Faza de inducție**	1-2 min.	2-3 min.	10 sec.	30 sec.	2-3 min.
2.	**Succesiunea fazelor**	lentă	lentă	rapidă	rapidă	
3.	**Profunzi-mea anesteziei**		sonm anestezic superficial	sonm anestezic		sonm anestezic
4.	**Fenomene de excitație**	-	-	rareori	rareori	-
5.	**Analgezia**	lipseşte	lipseşte	lipseşte	lipseşte	puternică
6.	**Relaxarea musculară**	intensă	intensă	prezentă		creşte tonusul muscular
7.	**Diminuarea respirației**	moderată	moderată	nesemnificativă	moderată	(moderată, dependentă de doză)
8.	**Diminuarea circulației**	puțin	puțin	practic nu influențează	↓ PA, mai puțin deprimă inima	puțin
9.	**Durata anesteziei**	lungă	mai scurtă ca la diazepam	5 min. (depen-dentă de doză)	scurtă	20-30 min.
10.	**Revenirea după anestezie**	prelungită greața şi vome rare nu se produc fenomene vegetative	-	rapidă	mai rapidă ca după barbiturice (4 min.)	greața, vomă (rar)

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE ANESTEZICELOR GENERALE INTRAVENOASE

Preparatul	*Indicațiile*	*Contraindicațiile și precauțiile*
Barbituricele	- inițierea anesteziei; - intervenții chirurgicale de scurtă durată; - anestezia în timpul gravidității; - anestezia de durată medie sau lungă (administrări repetate); - efectarea unor teste funcționale; - procedee ortopedice minore; - inducția şi menținerea anesteziei la copii; - stări convulsive.	- insuficiența renală gravă, - boala Addison; - porfirie; - status astmatic; - obstrucție respiratorie; - boli cardiovasculare grave, - miastenie; - mixedem; - hipertensiune sau hipotensiune arterială, şoc; - insuficiență cardiacă; - hipertensiune intracraniană; - astm bronşic; - anemie gravă.
Ketamină	- inducția anesteziei; - intervenții chirurgicale de scurtă durată; - anestezia în timpul efectuării testelor funcționale; - procedee ortopedice minore; - inducția şi menținerea anesteziei la copii.	- hipertensiune arterială; - insuficiență cardiacă; - hipertensiune intracraniană; - infarct miocardic recent; - accidente cerebrovasculare recente; - intervenții intraabdominale şi intratoracice, - tahicardie, aritmii; - epilepsie, boli psihice; - angină pectorală; - intervenții chirurgicale ce implică faringele, laringele, bronhiile.
Propanidid	- inducția anesteziei; - intervenții chirurgicale de scurtă durată; - anestezia în timpul gravidității; - anestezia de durată medie şi lungă (injectări repetate); - teste funcționale.	- angină pectorală; - bradicardie şi tulburări de conducere; - antecedente convulsive; - alcoolism; - alergie în anamneză.
Oxibat de natriu	- inițierea anesteziei; - anestezia în timpul gravidității; - stări convulsive; - anestezia de durată medie şi lungă; - anestezia bazală; - edem cerebral, şoc; - tulburări de somn.	- hipertensiune arterială; - epilepsie; - alcoolism; - bradicardie şi tulburări de conductibilitate.
Etomidat	- intervenții chirurgicale de scurtă durată; - inducția în anestezia combinată; - pregătirea bolnavilor pentru proceduri diagnostice; - adjuvant în anestezia regională.	- la bolnavii cu afecțiuni hepatice; - asocierea cu neuroleptice, analgezice opioide şi sedative; - graviditate şi lactație; - disfuncția corticosuprarenalelor în cazul intervențiilor chirurgicale.
Propofol	- inducția anesteziei; - intervenții chirurgicale de scurtă durată; - în asocieri în intervenții de durată; - asigurarea efectului sedativ la bolnavii cu respirație asistată.	- nu se recomandă la copii sub 3 ani; - la bolnavii cu epilepsie, maladii cardiovasculare, respiratorii, hepatice şi renale; - la pacienții cu surmenaj; - graviditate şi lactație; - dereglările metabolismului lipidic; - în hipotensiune arterială.
Benzodiazepi-nele	- utilizarea în cadrul anesteziei generale ca o componentă a anesteziei echilibrate; - tranchiloanalgezie; - sedare intraoperatorie; - inducția şi menținerea anesteziei; - premedicație.	- miastenie; - graviditate, lactație; - intoxicații acute cu deprimante ale SNC; - insuficiență respiratorie decompensată, cardiacă; - afecțiuni renale şi hepatice; - vârstnici; - alcoolism.
Analgezicele opioide	- premedicație; - perioada postoperatorie; - anestezia combinată; - neuroleptanalgezia; - narco-neuroleptanalgezia (asocierea talamonal cu tiopental); - intervenții pe cord deschis; - anestezia analgezică (fentanil în doze mari) în chirurgia cardiacă şi alte intervenții majore.	- insuficiență respiratorie; - asocierea cu inhibitoarele SNC, protoxidul de azot.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANESTEZICELOR GENERALE INTRAVENOASE

Preparatul	***Reacțiile adverse***
Etomidat	- hipotensiune arterială neînsemnată, tranzitorie; - aritmii cardiace (f. rar); - tuse, bronhospasm, inhibiția respirației până la apnoe; - laringospasm (f. rar); - mişcări involuntare; - reacții anafilactice; - frisoane, sughiț, dureri în locul injectării; - greață, vomă; - micşorarea nivelului cortizolului în ser.
Propofol	- efecte minime de excitație; - hipotensiune arterială şi apnoe temporară în timpul inducției, în dependență de doză şi remediile folosite pentru premedicație; - foarte rar au fost semnalate: simptome epileptiforme, convulsii şi opistotonus, cazuri de anafilaxie cu bronhospasm, hipotensiune, eritem, febră postoperatorie, edem pulmonar; - greață, vomă şi cefalee în perioada postanestezică; - modificarea culorii urinei la folosirea îndelungată; - local, rar – tromboză şi flebită.
Barbituricele (tiopental, metohexital)	- hipotensiune arterială tranzitorie, rar – colaps; - tahicardie, aritmii; - tromboflebită; - tuse, laringospasm, bronhospasm, dispnee, apnoe; - cefalee, fibrilații musculare, afectarea nervilor în regiunea administrării; - somnolență în perioada postoperatorie; - nelinişte, excitație, delir; - greață, vomă, dureri abdominale în perioada postoperatorie; - reacții alergice (hiperemie, prurit, urticarie, rinită, şoc anafilactic); - hipersalivație, dureri în locul administrării; - anemie hemolitică (tiopental)
Ketamină	- hipertensiune arterială; - tahicardie, aritmii; - tremor, contracții musculare tonice şi clonice; - deprimarea respirației; - greață, hipersalivație; - nistagm, visuri neplăcute, reacții psihomotorii, halucinații; - dureri în locul administrării.
Propanidid	- hiperventilație, urmată de hipoventilație; - tahicardie neînsemnată; - hipotensiune arterială uşoară; - fasciculații musculare la începutul administrării; - simptome de iritare (hiperemie şi dureri) a venelor; - tromboză; - reacții alergice.
Oxibat de natriu	- excitație şi contracții musculare la administrarea i/v rapidă; - greață; - hipokaliemie; - deprimarea respirației la supradozare.
Midazolam	- apnoe de scurtă durată (până la 2 min.); - amnezie (cu o durată de până la 6 ore); - dependență psihică şi fizică la tratament de durată.
Fentanil	- bradicardie; - hipotensiune arterială; - deprimarea respirației; - laringospasm, bronhospasm; - excitație, delir; - amețeli, oboseală; - convulsii; - mioză.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI UTILIZARE A BENZODIAZEPINELOR CA ANESTEZICE GENERALE INTRAVENOASE

Preparatele	*Particularitățile de acțiune şi utilizare*
Benzodiazepi-nele	Benzodiazepinele tranchilizante sunt larg folosite: a) în administrare orală ca premedicație anestezică, fiind eficace şi puțin toxice; b) i/m pot fi utile ca premedicație pentru endoscopie; c) i/v – diazepamul, midazolamul, lorazepamul au acțiune relativ rapidă şi sunt utilizate în cadrul anesteziei generale. Efectul deprimant central se dezvoltă mai lent decât pentru barbiturice şi are o intensitate mai mică. Perioada postanestezică este prelungită şi amnezia este frecventă. Benzodiazepinele, administrate i/v sunt utilizate pentru sedare intraoperatorie şi reprezintă o componentă a anesteziei echilibrate. Răspunsul la benzodiazepine prezintă variații individuale mari, ceea ce reprezintă un dezavantaj.
Diazepam	a) i/v, lent, în doza de 0,5 mg/kg provoacă în 1-2 min. somnolență, apoi pierderea cunoştinței. Este lipsit de acțiune analgezică; b) relaxează musculatura voluntară spastică (prin acțiune centrală) fără să influențeze efectul curarizantelor; c) influențează puțin circulația – produce o uşoară scădere a PA sistolice şi diastolice, nu modifică practic funcția inimii; d) deprimă moderat respirația cu diminuarea volumului respirator, dar creşte frecvența respiratorie. Sensibilitatea centrului respirator la CO_2 este micşorată proporțional cu doza. La bolnavii cu sindrom obstructiv scăderea reactivității centrului respirator este accentuată şi mai durabilă. Injectarea i/v rapidă poate fi cauză de apnee trecătoare (impune prudență şi necesită mijloace de asistență la dispoziție). e) grețurile şi vomele postoperatorii sunt rare; f) nu se produc fenomene vegetative nedorite; g) diazepamul permite micşorarea dozelor de anestezice inhalatorii; h) benzodiazepinele, inclusiv diazepamul, traversează bariera placentară, de aceea fiind administrat imediat înaintea naşterii poate provoca la copil dificultăți cardiorespiratorii, deprimarea termoreglării şi letargie, care se pot menține câteva zile; i) local (i/v) pot fi semnalate dureri şi flebită din cauza solventului, care are acțiune iritantă.
Midazolam (dormicum, flormidal)	- sol în fiole 0,5% – 1 ml; a) are o potență de 3-4 ori mai mare ca diazepamul; b) efectul este mai rapid şi de o durată mai scurtă; c) este mai puțin iritant (este o sol. apoasă); d) regimul de dozare: - doza obişnuită pentru maturi în premedicație – i/m 10-15 mg (0,1-0,15 mg/kg) cu 20-30 min. înainte de anestezie sau i/v 2,5-5 mg (0,05-0,1 mg/kg) cu 5-10 min. înainte de operație. La bătrâni doza se micşorează, de obicei, de 2 ori; - pentru inducția anesteziei – i/v, 10-15 mg (0,15-0,2 mg/kg) în asociere cu anestezicele. Pentru menținerea somnului necesar se injectează i/v doze mici suplimentare; e) este contraindicat în miastenie, graviditate.
Flunitrazepan (rogipnol, somnubene)	- fiole 1 ml – a 0,002 (0,2%-1ml). Regimul de dozare: premedicație – i/m, la adulți – 0,001-0,002 (1-2mg → 0,5-1ml), La copii – 0,015-0,03 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de anestezie (singur sau asociat cu alte preparate); inducția anesteziei – în timpul neuroleptanalgeziei sau anesteziei inhalatorii- i/v, la adulți – 1-2 mg (0,5-1ml), 0,5 ml, timp de 30 sec., iar la copii – 0,015-0,03 mg/kg; menținerea anesteziei – i/v în doze şi la intervale determinate individual. Soluția se pregăteşte ex tempore.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI UTILIZARE A ANALGEZICELOR OPIOIDE CA ANESTEZICE GENERALE

Preparatele	*Particularitățile de acțiune şi utilizare*
1	**2**
Morfină	În doza de 1-2 mg/kg, i/v lent (timp de 20 min.) realizează o analgezie puternică şi pierderea cunoştinței cu deprimare circulatorie minimă, ceea ce este avantajos în intervențiile pe cord sau în intervențiile chirurgicale majore, atunci când rezerva circulatorie este mică. Poate produce deprimare respiratorie marcată, inclusiv postoperator, ceea ce face necesară uneori asistarea respirației şi administrarea unor antagonişti de tip naloxonă. Deprimarea respiratorie poate fi redusă considerabil atunci când se folosesc doze relativ mici în cadrul anesteziei echilibrate, în asociație cu barbiturice sau benzodiazepine i/v şi cu protoxid de azot.
Fentanil (leptanal, sublimaze)	- fiole 10 ml / 0,05% (1 ml – 0,05 mg); 1) are un efect analgezic mai mare ca morfina (0,1 mg – 2 mg) i/v cu o durată de 30 min., față de 90 min. a morfinei; 2) doze mari 50-70 μg/kg – i/v, lent, provoacă pierderea cunoştinței şi analgezie marcată, permițând intervenții chirurgicale; 3) obişnuit, circulația nu este influențată semnificativ; 4) ocazional se produce bradicardie, dependentă de doză (care este de natură vagală centrală şi poate fi împiedicată prin atropină); 5) la coronarieni cu contractilitatea miocardică păstrată survin uneori pusee hipertensive; 6) deprimă respirația, efectul fiind proporțional cu doza şi mai durabil ca analgezia. În cazurile folosirii de doze mari (peste 50 μg/kg) este necesară ventilația artificială câteva ore după intervenția chirurgicală; 7) greața şi voma sunt relativ rare; 8) un efect nedorit important (care apare şi pentru alte opioide la dozele mari) este creşterea tonusului muscular, cu rigiditate, îndeosebi la nivelul toracelui şi abdomenului, care împiedică mişcările respiratorii. Fenomenul este mai frecvent când injectarea i/v se face prea repede, la bătrâni şi când se asociază cu protoxidul de azot. Administrarea prealabilă de curarizante poate atenua contractura; 9) se cuplează 80% cu proteinele plasmatice, are un grad mare de fixare tisulară. Se distribuie rapid în creier datorită liposolubilității şi de aici se redistribuie în alte țesuturi. Este metabolizat în proporție mare. Recircularea enterohepatică explică, probabil, realizarea unui al 2-lea vârf plasmatic la 45-120 min. de la injectare (fenomen care determină durata lungă a deprimării respiratorii); 10) Utilizarea: a) pentru premedicație, precum şi în perioada postoperatorie la adulți- i/m, 0,05-0,1 mg (1-2 ml) cu 2,5-5 mg droperidol; b) anestezia combinată – i/v 0,1-0,2 mg (2-4 ml); c) pentru neuroleptanalgezie – i/v 0,06 mg, fracționat fiecare 20 min. sub controlul frecvenței respirației; d) pentru "narco-neuroleptanalgezie" în asociație cu tiopental şi droperidol – doze de 5 μg/kg (0,005 mg/kg); e) în doze de 0,05-0,1 mg/kg fentanil – în intervenții pe cord deschis; f) în doze mari 0,05-0,07 mg/kg – pentru "anestezia analgezică" în chirurgia cardiacă şi pentru alte intervenții chirurgicale majore, cu condiția asigurării ventilației postoperatorii; g) la copii, cu scop de premedicație şi anestezie postoperatorie – i/m 0,002 mg/kg cu 30-60 min. înainte de intervenție; h) pentru menținerea anesteziei, precum şi în cea combinată la copii, fentanilul se adm. i/v 0,002 mg/kg sau i/m 0,0015-0,0025 mg/kg; iar pentru anestezie chirurgicală – 0,01-0,15 mg/kg i/v sau 0,15-0,25 mg/kg i/m.

1	2
Sufentanil	a) are o potență mai mare ca fentanilul; b) efectul este de durată ceva mai scurtă; c) ca şi fentanilul, asigură o bună stabilitate cardiovasculară; d) riscul inhibării respirației şi rigidității musculare sunt similare fentanilului, dar este mai slab efectul euforizant, iar vomele sunt mai rare.
Alfentanil (repifen)	a) are acțiune analgezică mai rapidă şi de durată mai scurtă decât fentanilul, cu o potență mai mică; b) deprimarea respiratorie este mai puțin durabilă, voma este mai rară.
Lofentanil	Este similar fentanilului, dar are o acțiune mai durabilă, deci este avantajos în intervenții durabile şi postoperator (în condițiile asigurării ventilației asistate).
Talamonal	a) introdus i/v provoacă o stare de linişte, indiferență şi activitate motorie redusă, însoțită de analgezie marcată, după 3-4 min. bolnavul poate adormi; b) în mod obişnuit circulația este puțin afectată; c) se produce bradicardie (care poate fi evitată prin atropinizare prealabilă), PA scade moderat. Trebuie evitate modificările bruşte de poziție → ↓ PA; d) funcția respiratorie este puternic deprimată, necesitând frecvent respirație asistată; e) unii bolnavi prezintă o stare de rigiditate musculară, îndeosebi a muşchilor respiratori (poate fi evitată printr-un curarizant administrat preventiv); f) uneori survin simptome extrapiramidale – distonie, akatizie, crize oculogire, care pot fi controlate prin antiparkinsoniene. Utilizarea: a) pentru neuroleptanalgezie – conține 0,05 mg fentanil şi 2,5 mg droperidol la 1 ml; b) pentru preanestezie – i/m, 0,5-2 ml, cu o oră înaintea intervenției; c) în scopul inducției anesteziei – i/v 0,1 ml/kg, în injecții fracționate sau în perfuzie. Pentru perfuzie se diluează 10 ml în 250 ml sol. glucoză 5%, introducându-se repede până la apariția somnolenței, după care perfuzia se încetineşte sau se opreşte, administrându-se în continuare un anestezic inhalator, de exemplu protoxid de azot; d) pentru menținerea anesteziei în intervenții prelungite, se pot adăuga câte 0,025-0,05 mg fentanil; e) ca adjuvant al anesteziei regionale, atunci când este necesar un plus de sedare şi analgezie – 1-2 ml talamonal i/m sau i/v lent; f) dozarea talamonalului se face cu precauție la bătrâni şi la persoanele cu debilitate, în insuficiență renală şi hepatică; g) interacțiunile medicamentoase: adiție sau potențare cu barbituricele, tranchilizantele, analgezicele opioide, anestezicele generale cu micşorarea dozelor de talamonal.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI UTILIZARE A ETOMIDATULUI, PROPOFOLULUI, KETAMINEI

Preparatele	***Particularitățile de acțiune şi utilizare***
1	**2**
Etomidat (hipnomidat)	fiole a câte 10 ml 0,2%; 1) are un efect hipnotic rapid, poate fi folosit pentru somnul anestezic; 2) acțiunea se dezvoltă repede (timp de 10 sec.) şi cu o durată ≈ de 5 min. (mai lungă la bolnavii ce au primit sedative). Durata efectului depinde de doză; 3) revenirea se face rapid, somnolența, de obicei, lipseşte; 4) practic nu influențează sistemul cardiovascular; 5) nu are acțiune analgezică; 6) are efect anticonvulsivant; 7) la administrarea i/v, concentrația maximă în creier – peste 1 min., se elimină rapid din creier, fapt ce explică restabilirea rapidă a cunoştinței. Se cuplează ≈ 76% cu proteinele. Se metabolizează preponderent în ficat. Timp de 24 ore 78% se elimină prin urină şi 13% – prin scaun. Concentrația minimă, ce provoacă efect hipnotic este de 0,3 mg/ml. 8) Regimul de dozare: - doza uzuală – 0,15-0,3 mg/kg (5-10 ml sol 0,2%); - la necesitate se administrează repetat, în doza 0,15 mg/kg, nu mai repede decât peste 4 min. după cea precedentă, ceea ce duce la creşterea duratei anesteziei până la 10 min.; - doza maximă 0,03 g; - la copii şi bătrâni, doza unică –0,15-0,2 mg/kg,apoi se corelează în dependență de efectul căpătat.
Propofol (diprivan)	- fiole 1 ml a câte 10 mg, reprezintă un derivat de 2-6-diizopropilfenil, după proprietăți întrucâtva asemănător cu barbituricele i/v.; 1) posedă un efect rapid şi de scurtă durată; 2) inducerea este foarte rapidă – în 30 sec., revenirea se face mai rapid decât pentru tiopental – în decurs de 4 min. – cu stare confuzivă minimă; 3) propofolul scade PA cu ≈ 30% pentru doza uzuală, cauzată preponderent de vasodilatație şi mai puțin de deprimarea inimii; 4) fluxul sanguin cerebral este redus şi scade presiunea intracraniană; 5) în primele 30 sec. se poate produce o apnee trecătoare; 6) respirația este deprimată, reactivitatea centrului respirator la CO_2 este micşorată; 7) funcția hepatică şi renală nu sunt afectate; 8) în timpul inducției sau revenirii se pot produce mişcări involuntare, tremor, rareori convulsii; 9) local pot fi simptome de flebită locală; 10) farmacocinetica: a) se distribuie rapid, se deosebesc 3 faze: I – faza rapidă ($T_{0,5}$-2-4-min.) în creier, II – eliminarea din organism ($T_{0,5}$-30-60 min.), III – faza lentă – redistribuirea din țesuturile slab perfuzate în sânge. b) Cl total = 1,5-2 l/min, ce ne arată că propofolul se distribuie bine şi se elimină rapid din organism; c) se metabolizează preponderent în ficat, iar metaboliții se elimină prin urină ($T_{0,5}$= 1-3 ore).

1	2
Propofol (diprivan)	Regimul de dozare: 1) Inducerea anesteziei – indiferent de efectuarea sau ne efectuarea premedicației, la adulți (cu masa corporală medie şi starea satisfăcătoare) i/v câte 4 ml fiecare 10 sec. până la apariția simptomelor clinice ale anesteziei. Pentru majoritatea pacienților până la 55 ani doza uzuală constituie 2-2,5 mg/kg. Pentru pacienții peste 55 ani de obicei sunt necesare doze mai mici. Bolnavilor de clasa a 3 şi 4 ASA, preparatul se administrează aproximativ câte 2 ml (20 mg) la fiecare 10 sec. Copii peste 8 ani – lent, i/v, conform vârstei şi/sau masei corporale până la apariția simptomelor clinice ale anesteziei (în mediu 2,5 mg/kg) . Copii până la 8 ani – dozele pot fi mai mari. Copiilor clasa 3 şi 4 – ASA – dozele sunt mai mici. Pentru inducție, doza inițială, nemijlocit înainte de administrare, se recomandă să se amestece 20 părți propofol şi până la 1 parte 0,5% sau 1% lidocaină în condiții aseptice şi numai pentru inducția anesteziei. 2) Menținerea anesteziei – se introduce fie prin perfuzie permanentă, fie prin bolus repetat. Pentru perfuzie permanentă viteza se determină individual, de regulă, în limitele de 4-12 mg/kg/oră. Prin bolus repetat, în dependență de clinica anesteziei, propofolol se adm. în doze de la 25 mg (2,5 ml) până la 50 mg (5 ml). Pentru copii, pentru asigurarea unei anestezii adecvate – perfuzie i/v cu viteza 9-15 mg/kg/oră sau prin bolus pentru asigurarea adecvată a anesteziei. 3) Pentru asigurarea efectului sedativ, în timpul terapiei intensive la bolnavii cu respirație asistată, preparatul se recomandă i/v prin perfuzie, cu o viteză adecvată pentru asigurarea efectului sedativ dorit (de regulă, în jurul 0,3-4 mg/kg/oră). Pentru perfuzii i/v se dizolvă 1 parte propofol şi până la 4 părți 5% glucoză, ținînd cont ca concentrația să nu depăşească 2 mg/ml.
Ketamină (kalipsol, ketalar etc)	- după injectarea i/v a dozei anestezice, în primele 10-15 sec. se constată obnubilare, detaşare de mediul exterior, perturbarea percepțiilor vizuale şi auditive, senzație de îngreunare (anestezie disociativă); - peste 30 sec. se produce pierderea cunoştinței, somn superficial şi analgezie intensă; - se produc mişcări involuntare cu caracter tonico-clonic mai ales a extremităților; - ochii rămân deschişi, iar reflexele oculare (cornean şi ciliar) nu sunt totdeauna abolite; - la injectarea i/m anestezia se instalează în 3-4 min.; - produce stimulare circulatorie cu tahicardie, creşterea debitului cardiac şi presiunii arteriale (prin eliberarea catecolaminelor) la 2-4 min. şi revenirea peste 10-20 min.; - de regulă, nu deprimă respirația, nu modifică reactivitatea la bioxidul de carbon şi hipoxie; - dilată bronhiile, creşte secrețiile salivare şi traheobronşice (necesită administrarea atropinei); - greața şi voma postoperatorie sunt relativ rare şi pot fi evitate prin atropină; - măreşte fluxul cerebral şi presiunea intracraniană; - creşte tonusul şi motilitatea uterului; - dozele pentru anestezia i/v constituie de la 1,5 la 4,5 mg/kg (în mediu 2 mg/kg) sub formă de soluție 1-5%, doza fiind administrată timp de un minut; - la necesitate se repetă o doză de 50-100% din cea inițială; - pentru anestezia i/m se folosesc doze de 6,5-13 mg/kg; - proprietățile farmacocinetice: concentrația maximă la un minut după injectarea i/v şi - 5 min. după cea i/m; se distribuie inițial în creier (concentrațiile sunt de 3-5 ori mai mari ca în ser), cu o redistribuire în țesuturile mai slab vascularizate; $T_{0,5}$ inițial este de 7-11 min., ce corespunde efectului maxim (prin distribuție), iar $T_{0,5}$ prin epurare constituie 2,3 ore; se metabolizează în ficat cu formarea de metaboliți (norketamina este responsabilă de efectul prelungit analgezic şi psihic); se elimină prin urină sub formă de metaboliți şi 20% în stare neschimbată.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI UTILIZARE A BARBITURICELOR CA ANESTEZICE GENERALE

Preparatele	Particularitățile de acțiune şi utilizare
1	2
Tiobarbituri-cele şi barbituricele N-metilate	- posedă o lipofilitate mare; - sărurile lor de Na sunt bine solubile în apă, formând soluții injectabile intravenos; - induc somnul în decurs de 10-30 secunde; - fazele se succed foarte repede, consecutiv: stare de confuzie, somnolență, somn anestezic superficial; - la injectarea lentă unele barbiturice pot produce agitație psihomotorie cu tremor, hipertonie musculară, uneori mişcări involuntare; - nu influențează analgezia, ci chiar la doze mici diminuează pragul durerii; - relaxarea musculară de la începutul anesteziei este slabă şi trecătoare, dar dozele anestezice potențează efectul miorelaxantelor; - respirația şi hemodinamica sunt moderat deprimate; - reflexele tendinoase şi palpebrale sunt diminuate; - pupilele sunt normale sau puțin miotice; - manifestă un efect protector față de creier prin micşorarea edemului cerebral (de origine traumatică, ischemică), ischemiei cerebrale cauzate de reducerea consumului de oxigen şi asigurarea cu substanțe energetice (ATP, glicogen); - influența asupra respirației se manifestă prin deprimarea acesteia, în dependență de doză, viteza de administrare şi concentrația soluției. Astfel, la injectarea i/v apare o apnee de scurtă durată, care poate fi marcată la introducerea rapidă sau dacă soluția este foarte concentrată; - în faza de somn superficial se constată o diminuare a minut-volumului, o oarecare tahipnee şi o creştere neînsemnată a PCO_2; - inițial se constată o creştere uşoară a PA (prin excesul de catecolamine), apoi o scădere moderată (acțiune deprimantă asupra cordului); - rezistența periferică, de obicei, nu este modificată, iar venele sunt dilatate cu micşorarea semnificativă a persarcinii; - circulația cerebrală este redusă, presiunea intracraniană micşorată; - chiar în doze mici la bolnavii cu şoc, insuficiență cardiacă şi suprarenală se poate produce o deprimare circulatorie marcată; - aritmiile (extrasistole, tahicardie sau chiar fibrilație ventriculară) sunt rare şi cauzate de deprimarea respiratorie excesivă; - dozele mici cresc reflexivitatea laringiană şi traheobronşică cu dezvoltarea tusei, sughițului, strănutului, spasmului gastric la acțiunea factorilor iritativi (se pot atenua prin atropină). Proprietățile farmacocinetice: - la administrarea i/v se fixează considerabil de proteinele plasmatice; - forma liberă difuzează rapid, inițial în țesuturile bogat vascularizate (creier, ficat, rinichi, cord); - creierul, îndeosebi substanța cenuşie, captează în 30-40 sec. 10% din doza administrată; - este importantă redistribuirea ce are loc în următoarele 20 min. cu formarea de depozite tisulare importante în muşchi, iar în următoarele ore şi în țesutul adipos. Anume acest proces determină durata anesteziei, precum şi prelungirea şi intensificarea deprimării centrale la injectări repetate sau potențarea efectului altor deprimante centrale în perioada postoperatorie; - epurarea se face prin metabolizare şi eliminare urinară; - forma neschimbată, fiind liposolubilă, se reabsoarbe din tubii renali, de aceea se elimină lent; - barbituricele pot fi eliminate preponderent după metabolizare în ficat prin oxidarea catenei laterale şi mai puțin prin N-dezalchilare şi desulfurare; - metaboliții ce rezultă sunt neactivi sau slab activi.

1	2
Tiopental sodic (tiopentan etc.)	- se folosesc soluții de 2,5% în apă distilată, soluție glucoză sau salină preparate ex tempore (deoarece se descompune şi precipitează); - pentru inducție se injectează i/v 100-150 mg (4-6 ml sol. 2,5%) timp de 10-15 sec., dacă bolnavul nu pierde cunoştința, se repetă aceeaşi doză peste 30 sec.; se poate recurge la o inducere mai lentă – câte 50-75 mg la 20-40 sec.; - pentru menținerea anesteziei se folosesc 25-50 mg de fiecare dată când bolnavul începe să se mişte; dozele necesare sunt în funcție de vârstă şi sex (mai mari la tineri şi la bărbați).
Metohexital sodic (brietal)	- flacoane – substanță solidă 0,1 sau 0,5 (fl de 10 şi 50 ml); 1) derivat de barbiturice de durata ultrascurtă, i/v; 2) se caracterizează printr-o perioadă mai scurtă de revenire după anestezie în comparație cu tiobarbituricele; 3) analgezia, ca şi la tiobarbiturice, este moderată. 4) Regimul de dozare: - se foloseşte i/v unimomentan sol.1%, iar în perfuzie 0,2% (1ml / 5 sec. şi/sau 3 ml/min.); - pentru inducția anesteziei se foloseşte de la 50 până la 120 mg (1-1,5 mg/kg) pentru adult. Se poate asocia cu anestezicele inhalatorii şi miorelaxante, durata 5-7 min.; - pentru menținerea anesteziei – sol.1% 2-4 ml (20-40 mg) la interval 4-7 min.; - se dizolvă în apă injectabilă sau soluție 5% glucoză, ser fiziologic. 5) Farmacocinetica: - după administrarea i/v, deja peste 30 sec. penetrează prin bariera hematoencefalică, ce asigură dezvoltarea rapidă a anesteziei; - se metabolizează în ficat prin demetilare şi oxidare, mai puțin cumulează ca alte barbiturice, datorită acumulării mai mici în țesutul adipos; - excreția preponderent prin urină.

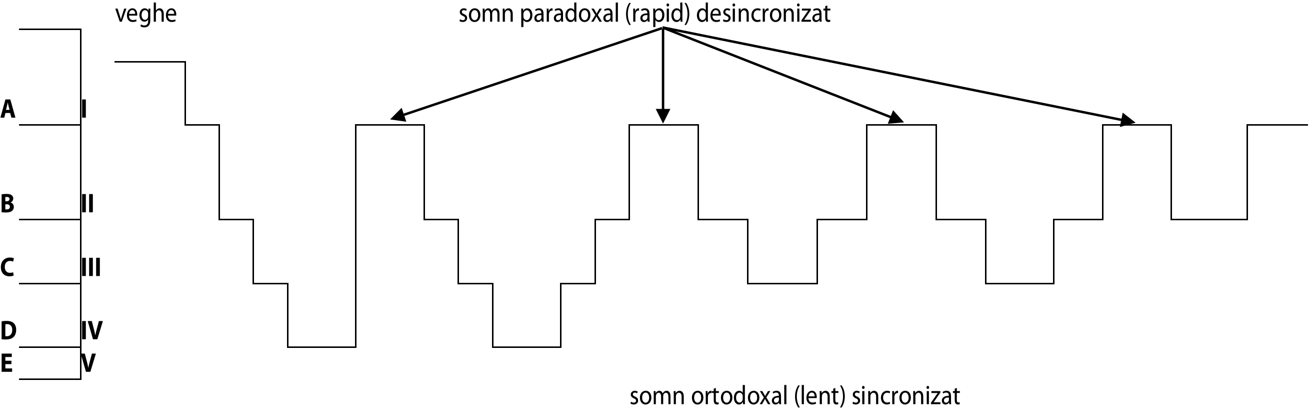
EFECTELE CARDIORESPIRATORII ALE ANESTEZICELOR INTRAVENOASE NEOPIOIDE

(*după Barash P.G. şi colab., Handbook of clinical Anesthesia, 1991)*

Anestezic	*Presiunea arterială medie*	*Frecvența cardiacă*	*Debitul cardiac*	*Rezistența vasculară sistemică*	*Venodilatația*	*Depresia respirației*	*Rezistența câilor aeriene*
Tiopental	-	+	-	0 / +	+	++	0
Metohexital	-	++	-	?	+	++	0
Diazepam	0 / -	- / +	0	- / +	+	+	0
Midazolam	0 / -	- / +	0 / -	0 / -	+	+	0
Etomidat	0	0	0	0	0	+	0
Ketamină	++	++	+	+	0	0	- -
Propofol	-	+	0	-	+	++	0

HIPNOTICELE

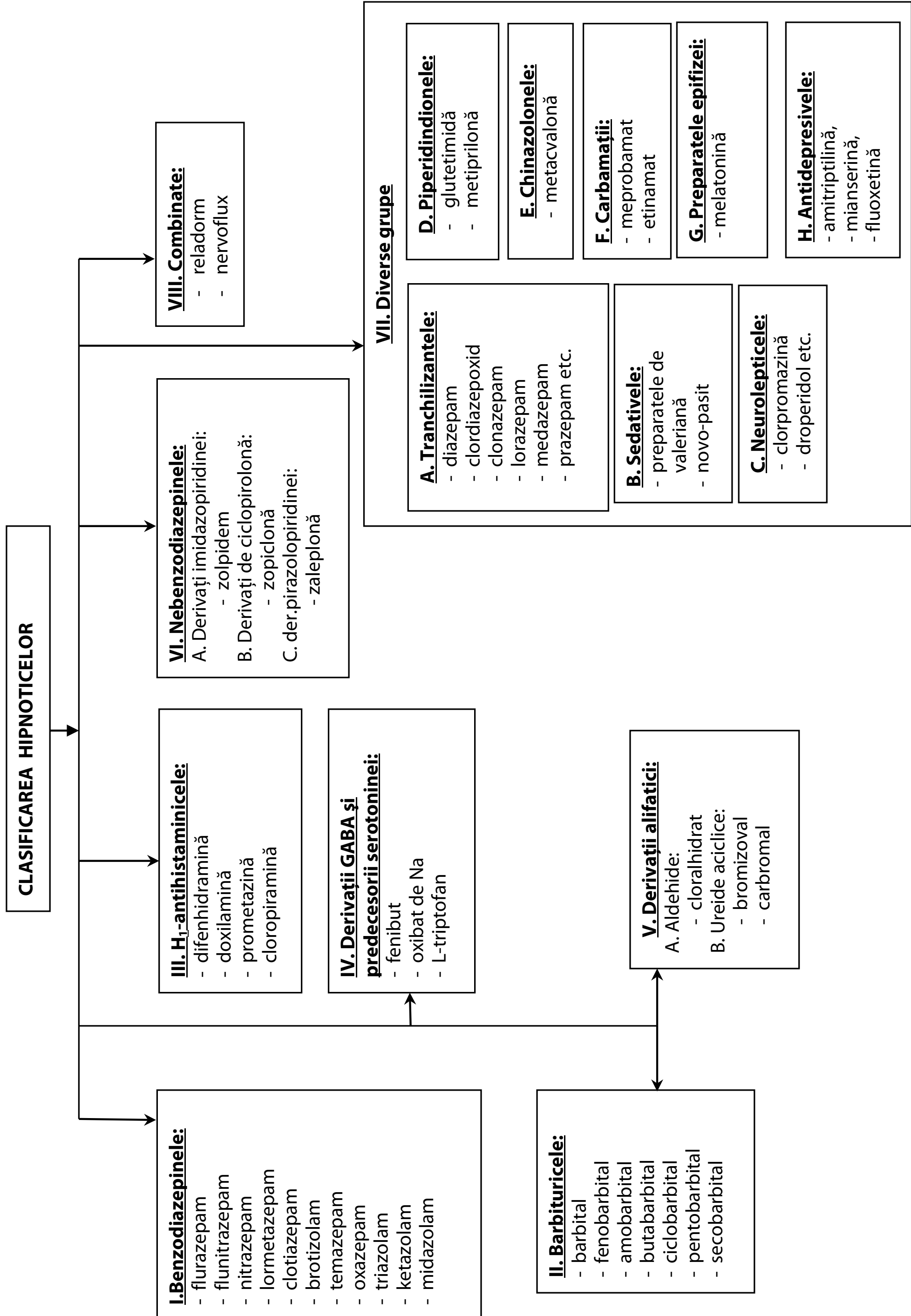
Hipnoticele sunt substanțe deprimante neselective ale sistemului nervos central, care, fiind administrate în anumite doze, produc somn asemănător cu cel fiziologic.



Profilul somnului de 8 ore. Somnul fiziologic constă din 2-4 cicluri, alcătuite din somn lent şi rapid, cu repetarea diferitor stadii (1-4).

DURATA ŞI RAPORTUL FAZELOR SOMNULUI ÎN DEPENDENȚĂ DE VÂRSTĂ.

Vârsta	***Durata totală a somnului (ore)***	***Raportul dintre fazele somnului***	
		lent (%)	rapid (%)
Nou-născuți	18-20	50	50
1-2 ani	16-18	60-70	30-40
2-5 ani	10-16	70-80	20-30
6-9 ani	10-12	80-85	15-20
10-15 ani	8-10	80-85	15-20
Adulți	7-9	75-80	20-25
Bătrâni	5-7	75-80	20-25


CLASIFICAREA HIPNOTICELOR
I.Benzodiazepinele:
- flurazepam
- flunitrazepam
- nitrazepam
- lormetazepam
- clotiazepam
- brotizolam
- temazepam
- oxazepam
- triazolam
- ketazolam
- midazolam
II. Barbituricele:
- barbital
- fenobarbital
- amobarbital
- butabarbital
- ciclobarbital
- pentobarbital
- secobarbital
III. H1-antihistaminicele:
- difenhidramină
- doxilamină
- prometazină
- cloropiramină
IV. Derivații GABA și predecesorii serotoninei:
- fenibut
- oxibat de Na
- L-triptofan
V. Derivații alifatici:
A. Aldehide:
- cloralhidrat
B. Ureide aciclice:
- bromizoval
- carbromal
VI. Nebenzodiazepinele:
A. Derivați imidazopiridinei:
- zolpidem
B. Derivați de ciclopirolonă:
- zopiclonă
C. der.pirazolopiridinei:
- zaleplonă
VII. Diverse grupe
A. Tranchilizantele:
- diazepam
- clordiazepoxid
- clonazepam
- lorazepam
- medazepam
- prazepam etc.
B. Sedativele:
- preparatele de valeriană
- novo-pasit
C. Neurolepticele:
- clorpromazină
- droperidol etc.
D. Piperidindionele:
- glutetimidă
- metiprilonă
E. Chinazolonele:
- metacvalonă
F. Carbamații:
- meprobamat
- etinamat
G. Preparatele epifizei:
- melatonină
H. Antidepresivele:
- amitriptilină,
- mianserină,
- fluoxetină
VIII. Combinate:
- reladorm
- nervoflux

CLASIFICAREA HIPNOTICELOR DUPĂ DURATA ACȚIUNII

Durata	*Instalarea efectului*	*Durata efectului*	*T ½*
I. Scurtă brotizolam, triazolam, temazepam, clotiazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbital, secobarbital, pentobarbital, zolpidem, zopiclonă, bromizoval, carbromal	10-15 min.	2-5 ore	2-10 ore
II. Medie lormetazepam, nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, glutetimidă, metiprilonă, metacvalonă, cloralhidrat, difenhidramină, cloropiramină, prometazină, meprobamat, L-triptofan, butabarbital.	20-40 min.	4-7 ore	10-40 ore
III. Lungă Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.	40-60 min.	8-12 ore	30-90 ore

CARACTERIZAREA HIPNOTICELOR DUPĂ DURATA ACȚIUNII

Preparatul	*Timpul efectului (per os)*			*$T_{1/2}$ (ore)*	
	începutul (min)	*maxim (ore)*	*durata (ore)*	*medicament*	*metaboliți*
Flurazepam	40-60	1-3	8-12	scurt	≈ 50 (24 -100)
Flunitrazepam	20-60	1-1,5	5-8	12-24	23-29
Nitrazepam	20-60	1-4	5-8 (la repetare până la 20)	23 -29	-
Clotiazepam	10-20	0,5 -1,5	3 -5	4-7	3-5
Brotizolam	10-20	0,5 -2	3 -5	3-8	-
Triazolam	10-20	1-2	2 -5	2-5	3-10
Midazolam	20	1-2	2 -5	1,5-2,5	scurt
Oxazepam	10-20	1-2	3 -5	4-10	-
Fenobarbital	30-60	2 -8	8 -12	48-144	-
Barbital	30-60	3 -9	8 -12	60-90	-
Amobarbital	30		5 -7	8 -42	-
Pentobarbital	15-20	0,5 -2	3 -6	30 (15-40)	-
Ciclobarbital	15	0,5 -2	3 -5	8 -17	-
Zolpidem	Rapid	1-2	2 -3	2,5	-
Zopiclonă	Rapid	1-2	2 -3	5	4,5
Glutetimidă	20-30	?	16 -8	5 -22	?
Metacvalonă			medie 3 - 6	10 - 43	-
Cloralhidrat	20-30	0,5	5 -7	4 -10	8
Bromizoval	20-10		3 -5	4 -5	-
Difenhidramină	15-30	1-2	4 -8	4 -10 (24-40 în țesuturi)	-
Prometazină	20	1-2	4 -8-12	7-12 (24-48 în țesuturi)	-
Cloropiramină	15-30	1-2	4 -6	4 -10	-
Oxibat de sodiu	20-30	1	2 -3		ca substrat metabolic

CLASIFICAREA BARBITURICELOR DUPĂ DURATA ACȚIUNII:

Grupa de barbiturice	***Preparatele***
durată ultrascurtă (10-20 min.) şi latență ultrascurtă (până la 1 min.)	tiopental, hexobarbital, metohexital, tiobutabarbital
durată scurtă (2-4 ore) şi latență scurtă (15-20 min.)	ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital
durată medie (5-7 ore) şi latență medie (20-30 min.)	amobarbital
durată lungă (8-10 ore) şi latență lungă (circa 60 min)	barbital, fenobarbital

CLASIFICAREA BARBITURICELOR DUPĂ UTILITATEA TERAPEUTICĂ:

Grupa de barbiturice	***Preparatele***
barbiturice narcotice (anestezice generale):	tiopental, hexobarbital, metohexital;
barbiturice hipnotice şi sedative	ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital, amobarbital, fenobarbital;
barbiturice anticonvulsivante simptomatice	barbital Na, tiopental, hexobarbital;
barbiturice antiepileptice	fenobarbital

CLASIFICAREA HIPNOTICELOR DUPĂ CRITERIUL FARMACODINAMIC ŞI FARMACOTERAPEUTIC

Hipnoticele	***Particularitățile farmacologice***
A.Hipnoinductoare: 1. Benzodiazepine: *nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, oxazepam, midazolam, triazolam, brotizolam,* 2. Nebenzodiazepine: *zolpidem, zaleplona, zopiclona* 3.Sedativele 4. Neurolepticele 5.Antidepresivele 6.Melatonina	- acționează selectiv asupra situsurilor specifice din complexul receptor GABA-ergic; - deprimarea SNC nu este dozo-dependentă; - efectul hipnotic este mai evident în insomnii; - nu micşorează durata somnului rapid; - nu produc efect rebound cu vise neplăcute; - intrarea şi ieşirea din somn sunt însoțite de somnolență; - trezirea din somn este uşoară; - somnolența reziduală este minoră; - nu provoacă inducție enzimatică sau ea este redusă; - toleranța şi dependența sunt minore; - slab influențează asupra respirației, circulației, sisemului vegetativ.
B. Hipnocorecitive: 1. Barbituricele: *fenobarbital, barbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital* 2. Derivații alifatici: *cloralhidrat, bromizoval, carbromal* 3. Piperidindione: *glutetimida, metiprilona* 4. Chinazolone: *metacvalona* 5. H_1-antihistaminice: *difenhidramina, prometazina, doxilamina, cloropiramina*	- acțiune neselectivă deprimantă asupra SNC; - efectele asupra SNC sunt dozo-dependente (sedare- somn- anestezie - comă-moarte); - inhibiție dozo-dependentă a respirației, temperaturii, sistemului cardiovascular; - favorizează somnul şi la oamenii sănătoşi; - intrarea în somn este precedată de somnolență; - trezirea din somn este dificilă; - somnolența reziduală este marcată; - modifică electroencefalograma nocturnă; - reduc faza somnului rapid şi o cresc pe cea a somnului lent; - influențează negativ echilibrul psihic la administrarea repetată (deficit de somn rapid); - toleranța şi dependența sunt majore cu creşterea dozelor; - efect rebound marcat la întreruperea administrării cu vise neplăcute; - provoacă inducție enzimatică manifestată.

INFLUENȚA HIPNOTICELOR ASUPRA STRUCTURII SOMNULUI

Parametrii somnului	*Barbituricele*	*Benzodiazepinele*	*Zolpidemul*	*Zopiclona*	*Glutetimida Metiprilona*	*Metacvalo-na*	*Cloral-hidratul*	*Derivații GABA, predcesorii serotoninei*
1. Durata totolă a somnului şi calitatea	↑	↑ (mai ales la ↓ lui)	↑	↑	0	↑	↑, 0	normalizează
2. Durata somnului lent	↑	modifică neînsemnat	0	0	↑	0	0	normalizează
3. Durata somnului rapid	↓ ca durată şi proporție	↓ la doze mari (↑ la nevrotici şi psihotici)	0	0	↓	0, ↓	0	normalizează
4. Latența procesului de adormire	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
5. Numărul de treziri nocturne şi pragul de trezire	↓	↓	↓	↓	0	↓	↓	↓
6. Stadiul I **Stadiul II (superficial, inechivoc)** **Stadiul III (profunzime medie)** **Stadiul IV (profund)**	↓ ↑ 0 ↓ ↓	↓ (tranchilizantele O ↑) ↑ ↓ ↓	practic nu modifică stadiile somnului	practic nu modifică stadiile somnului	↓ ↑ 0 ↓	↓ ↑ 0 ↓	↓ 0 0 0	↓ 0 ↑ ↑
7. Cantitatea şi ritmul secreției hormonilor în timpul somnului (STH-de creştere, LH-luteinizant, prolactina)	0	0	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	
8. Fenomenul rebound al somnului rapid, al celui cu unde lente (st. III şi IV) după tratament prelungit	prezent şi marcat	prezent, dar variat pentru diferite substanțe	ocazional	uneori	poate fi	poate fi	0, poate fi	practic lipseşte
9. Toleranța	+ +	±	0	0	+	+	+	0
10. Dependența medicamentoasă	+ + +	+	±	±	+ +	+	+	-
11. Efect postacțiune **a) sedare reziduală** **b) performanțele psihomotorii**	marcat pronunțată la preparatele de durată lungă. diminuate	slab prezentă la preparatele de durată lungă diminuate	0 rareori practic nu influențează	0 uneori practic nu influențează	slab minoră diminuate	slab poate fi slab influen-țate	uneori uneori 0	practic lipseşte

Notă: H$_1$-antihistaminicele: Doxilamina →, ca şi zolpidemul sau zopiclona, cu singura deosebire ce rezidă în scăderea performanțelor psihomotorii.
Hipnogenele sau euhipnoticele (sedativele, tranchilizantele, neurolepticele, antidepresivele) induc somnul, când instalarea acestuia, datorită unor tulburări psihice, este dificilă. Acțiunea lor asupra SNC nu este gradată, în funcție de doză. Efectul de accelerare a procesului de adormire depinde de starea fizică şi psihică a pacientului. Efectul hipnotic nu este precedat de somnolență, nu apare constrângerea la somn, subiectul este uşor de trezit. Toleranța şi dependența sunt rare.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE HIPNOTICELOR

Grupul de preparate	*Mecanismul de acțiune*
Barbituricele	Produc o deprimare centrală puțin selectivă: **1. Influența asupra sistemelor GABA-ergice:** Se consideră că principalul efect al barbituricelor constă în facilitarea şi prelungirea efectelor GABA. Se presupune că are loc eliberarea şi împiedicarea recaptării acestuia. Deci, în aşa fel, barbituricele mai mult prelungesc răspunsurile GABA, decât le intensifică, cu deschiderea canalelor de Cl^-, influxul ionilor de Cl^- în celulă şi hiperpolarizarea membranei. Preparatele pot acționa şi postsinaptic, asemănător cu GABA, manifestând un antagonism competitiv la nivelul receptorilor cu antagoniştii acestora. La concentrații mari, barbituricele pot acționa şi ca GABA-mimetice, influențând direct asupra canalelor de Cl^-. Fixarea poate avea loc cu receptorii GABA-A cu un sediu diferit de cel al benzodiazepinelor. **2. Acțiunea asupra altor sisteme neurotransmițătoare:** - diminuarea acțiunii depolarizante a glutamatului şi a altor mediatori excitatori din SNC; - abolirea excitațiilor noradrenergice şi colinergice (la doze anestezice) cu micşorarea eliberării mediatorilor; - modificarea proprietăților membranelor în afara sinapselor, ce poate contribui la efectul deprimant central. **3. La nivel celular** barbituricele inhibă oxidarea glucozei şi piruvatului, decuplează fosforilarea de procesul de oxidare, micşorează consumul de oxigen, îndeosebi când sunt folosite ca anestezice generale (cu 50% şi numai cu 10% în timpul somnului).
Predecesorii GABA	Oxibatul de sodiu (oxidul 8-oxibutric) şi fenibutul (derivatul fenilic al GABA) uşor penetrează bariera hematoencefalică şi cresc cantitatea GABA în creier. Respectiv, are loc interacțiunea acestui mediator cu subunitățile beta ale receptorilor GABA-A cu deschiderea canalelor de clor, influxul acestor ioni în celulă şi cu hiperpolarizarea membranei. În caz de utilizare ca anestezic general, are loc succesiunea respectivă a 5 stadii (somn superficial, excitație, somn profund, anestezie superficială şi chirurgicală). Electroencefalograma se caracterizează prin diminuarea undelor alfa, beta şi delta, cu prevalarea ultimelor. GABA este cunoscut, de asemenea, ca un metabolit endogen ce participă în procesele metabolice din creier, atribuindu-i-se proprietăți neurotrope.
Predecesorii serotoninei	L-triptofanul reprezintă un aminoacid esențial, un precursor al serotoninei, care contribuie la acumularea acesteia cu dezvoltarea efectelor mediatorului respectiv.
Cloralhidratul	În ficat, țesuturi şi eritrocite, sub influența alcooldehidrogenazei se transformă în tricloretanol ce posedă efect sedativ, hipnotic, analgezic, iar la doze subtoxice – şi anestezic general.
Benzodiazepinele	Benzodiazepinele se fixează de receptorii benzodiazepinici, ce reprezintă multe micromolecule separate, care formează un sediu specific de cuplare, numite subunitățile alfa ale glicoproteinei receptoare a GABA-A receptorilor. În aşa fel, benzodiazepinele induc modificări conformaționale ale moleculei receptoare cuplate cu canalele de Cl^- prin creşterea afinității subunității beta a receptorilor GABA-A față de mediator sau cu deschiderea canalelor de clor şi hiperpolarizarea membranei. În aşa fel, benzodiazepinele nu acționează ca substituenți pentru GABA, dar necesită prezența mediatorului pentru a căpăta răspuns, deci sunt substanțe GABA-ergice cu acțiune indirectă, deoarece în deficitul neurotransmițătorului, ele nu-şi realizează efectele. Se presupune că în componența complexului receptori GABA + receptori benzodiazepinici se include o polipeptidă (GABA-modulină), care poate modula interacțiunea între aceştea. Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarței cerebrale, hipocampului, zonei limbice a hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebeloase şi măduvei spinării.
Zolpidem	Deşi este din punct de vedere chimic diferit de benzodiazepine, se fixează de sediul specific alfa al acestora, cu potențarea acțiunii GABA-ergice.
Zopiclona	Este un ligand nebenzodiazepinic al complexului receptorilor GABA cu canalele de Cl^-, cu amplificarea activității acestora. Preparatul se fixează de un sediu diferit de cel al benzodiazepinelor, ce duce la modificări conformaționale ale sistemelor GABA-ergice. Spre deosebire de acestea, nu posedă afinitate față de receptorii periferici, ci numai față de cei din SNC.

PARTICULARITĂȚILE HIPNOTICELOR

Preparatul	*Particularitățile*
Barbituricele	Datorită acțiunii neselective a indicelui terapeutic mic şi a dezavantajelor sale (toleranța, dependența medicamentoasă, inducția enzimatică, fenomenul postacțiune şi rebound), barbituricele se folosesc tot mai puțin ca hipnotice. Preparatele cu acțiune scurtă pot fi utilizate pentru inducția somnului în cazul unor hiperexcitabilități nervoase, suprasolicitări, anxietăți. Fenobarbitalul şi amobarbitalul pot fi benefice în insomniile ce survin în a doua jumătate a nopții. De regulă, barbituricele se dau în cure scurte sau mai rar – medii, în doze cât mai mici posibile.
Benzodiazepinele	Constituie totalmente medicația hipnotică de elecție, fiind superioare barbituricelor din toate punctele de vedere. Ele sunt de elecție în cazul insomniilor însoțite de anxietate, neuroze, precum şi la pacienții cu maladii somatice.
Glutetimida	Are proprietăți şi dezavantaje asemănătoare barbituricelor, dar, spre deosebire de cele de lungă durată, nu cumulează.
Metacvalona	Nu prezintă avantaje printre alte hipnotice.
Zopiclona	Este utilă nu numai în cazul tulburărilor de somn tranzitorii, situaționale sau cronice, ci şi la pacienții cu hiposomnii secundare în caz de dereglări psihice, depresive, anxietate, la vârstnici. Preparatul nu cumulează.
Zolpidem	Un preparat cu efect rapid şi de scurtă durată, cu un indice terapeutic mare, nu prezintă tendință la cumulare.

PREDECESORII GABA ŞI SEROTONINEI , DERIVAȚII ALIFATICI CA HIPNOTICE

Parametrii	*Predecesorii GABA şi serotoninei*	*Derivații alifatici*
Mecanismul de acțiune	Predecesorii GABA penetrează uşor bariera hematoencefalică şi cresc cantitatea GABA în creier. Respectiv, are loc interacțiunea acestui mediator cu subunitățile beta ale receptorului GABA-A cu deschiderea canalelor de clor, influxul acestor ioni în celulă şi hiperpolarizarea membranei. GABA este cunoscut ca un metabolit endogen ce participă la procesele metabolice din creier, având proprietăți neurotrope. Predecesorii serotoninei: L-triptofanul – reprezintă un aminoacid esențial, un precursor al serotoninei, care contribuie la acumularea acesteia.	În ficat, țesuturi şi eritrocite, sub influența alcooldehidrogenazei, cloralhidratul se transformă în metabolitul activ – tricloretanol, care exercită acțiune sedativă şi hipnotică, posibil, prin intermediul sistemelor GABA-ergice.
Efectul hipnotic	a) mărirea duratei totale a somnului; b) accelerarea instalării somnului; c) creşterea duratei somnului profund (stadiilor 3 şi 4); d) nu modifică raportul dintre fazele somnului lent şi rapid; e) reducerea numărului şi duratei trezirilor nocturne; f) practic nu se manifestă fenomenul de postacțiune şi rebound, toleranță şi dependență medicamentoasă.	a) creşterea sau neinfluențarea duratei totale a somnului; b) nemodificarea raportului dintre fazele somnului lent şi rapid; c) accelerarea instalării somnului; d) diminuarea stadiului I al somnului lent, precum şi a numărului şi duratei trezirilor nocturne; e) uneori poate fi semnalat fenomenul de postacțiune şi rebound.

FARMACODINAMIA BARBITURICELOR

Efectele	***Manifestările clinice***
Efectul hipnotic	Este rapid, relevant, chiar şi în cazurile rebele, dar somnul indus de barbiturice variază de cel fiziologic şi se caracterizează prin: a) creşterea duratei totale a somnului; b) modificarea duratei şi raportului dintre fazele somnului lent şi rapid, cu creşterea primei şi diminuarea celei de a doua; c) accelerarea procesului de adormire, de instalare a somnului; d) prelungirea stadiului II (somnului superficial) a somnului lent, cu micşorarea parțială sau marcată a stadiilor III şi IV, deci a somnului profund; e) reducerea numărului trezirilor nocturne; f) prezența fenomenului de postacțiune şi rebound la suspendarea preparatelor.
Efectul sedativ	Este relevant la doze mici, circa a 1/5 sau a 1/10 parte din doza hipnotică (vezi tema respectivă).
Efectul anticonvulsivant	a) se manifestă prin combaterea şi/sau preîntâmpinarea convulsiilor de diferită geneză; b) la baza acestuia stau mecanismele de acțiune ale barbituricelor, cu potențarea structurilor inhibitoare ale SNC asupra musculaturii striate.
Efectul anestezic general	Caracteristic la dozele mari ale barbituricelor, îndeosebi pentru tiobarbituricele cu durata ultrascurtă.
Efectul de inducție enzimatică	a) barbituricele sunt inductoare ale enzimelor microzomiale şi nemicrozomiale hepatice; b) acest efect este mai pronunțat pentru barbituricele cu acțiune de lungă durată (fenobarbital, barbital); c) se instalează după 2-3 zile, este maxim peste 7 zile (sau mai mult) şi se menține de la câteva zile până la câteva săptămâni după oprirea tratamentului (administrării); d) este crescută masa reticulului endoplasmatic neted din hepatocite, cât şi conținutul acestuia în enzime, proteine şi fosfolipide. În mod caracteristic creşte cantitatea de: enzime oxidative microzomiale cu specificitate mică *citocrom P-450, NAD* PH_2 *– citocrom – C-reductaza*; enzima microsomială – *glucuroniltransferaza* ; enzima mitocondrială pentru sinteza porfirinelor – *ALA-sintetaza* ; enzima din citozol – *aldehiddehidrogenaza*. e) barbituricele sporesc dublu metabolismul său şi al unor medicamente şi compuşi biologici.
Influența asupra SNC	a) în doze sedative înlătură excitația, micşorează acuitatea senzațiilor şi atenția față de stimulii exogeni; b) dozele hipnotice deregleazǎ coordonarea mişcărilor. Dacă dozele hipnotice nu au provocat somnul, atunci se poate manifesta euforia; c) la copii şi bătrâni barbituricele uneori pot provoca excitație, indispoziție şi confuzie (incoerență); d) barbituricele nu deprimă durerea la bolnavii în cunoştință. În doze mici ele pot spori sensibilitatea, de aceea dozele sedative, în dureri, pot provoca excitație şi chiar delir; e) în timpul somnului barbituric respirația este inhibată într-o măsură mai mare decât în somnul fiziologic. Inițial se reduce sensibilitatea la stimulii „neurogeni", apoi la CO_2 şi pH; f) barbituricele inhibă reflexele mono- şi polisinaptice ale măduvei spinării; g) din partea ochiului, la doze mari, se constată nistagm, mioză, dispare reflexul la lumină; h) la doze terapeutice se remarcă o micşorare uşoară a presiunii arteriale (PA) şi bradicardie. Micşorarea PA e mai marcată la persoanele cu hipertensiune arterială; i) în doze toxice PA scade vădit în rezultatul inhibiției centrului vasomotor; deprimării respirației, hipoxiei, blocării ganglionilor simpatici; j) peristaltismul tubului digestiv se micşorează mai ales la majorarea dozei; k) barbituricele, în doze hipnotice, nu modifică diureza. La majorarea dozei diureza se reduce până la oligurie (în rezultatul hipotensiunii arteriale).

INFLUENȚA BARBITURICELOR ŞI BENZODIAZEPINELOR ASUPRA ORGANELOR ŞI SISTEMELOR

Preparatele	*SNC*	*Sistemul respirator*	*SCV*	*Tubul digestiv*	*Genito-urinar*
Barbituricele	Depinde de doză, latență şi durata acțiunii, provocând succesiv sedare → somn → anestezie generală → comă. Percepția şi reacția la durere nu sunt influențate până nu dispare conştiința, în dozele sedative se micşorează acuitatea senzațiilor şi sensibilitatea față de stimulii exogeni, iar la cele hipnotice se dereglează concordarea mişcărilor. Dacă acestea din urmă n-au provocat somnul, atunci se poate manifesta euforia. La copii, bătrîni şi în prezența durerilor, barbituricele uneori pot declanşa excitație, indispoziție, incoerență. La nivelul măduvei spinării se pot inhiba reflexele mono- şi polisinaptice.	Respirația este influențată în dependență de doză: - cele sedative şi hipnotice nu modifică semnificativ respirația, reducerea frecvenței respirațiilor fiind ca în somnul normal; - la administrare i/v şi/sau a dozelor mari, respirația este deprimată în funcție de doză, cu micşorarea sensibilității centrilor respiratori la stimulii neurogeni, apoi la CO_2 şi pH.	În dozele sedative şi hipnotice se poate constata o uşoară deprimare a cordului, caracteristică somnului normal (bradicardie). La doze mari se poate produce vasodilatație şi hipotensiune arterială de origine centrală (inhibiția centrului vasomotor) şi periferică (efectul ganglioplegic), scade tensiunea arterială sistolică şi diastolică, efectul fiind cu atât mai pronunțat cu cât erau mai mari cifrele inițiale.	La dozele terapeutice se poate reduce peristaltismul şi secreția, acestea fiind mai evidente la majorarea dozelor, datorită unui mecanism central şi periferic. La nivelul ficatului barbituricele induc enzimele hepatice (vezi farmacocinetica).	În doze hipnotice diureza nu este modificată în comparație cu somnul fiziologic. La doze mari ea se micşorează până la oligurie (rezultatul hipotensiunii arteriale şi eliberării ADH, precum şi deprimării contracțiilor vezicii urinare şi ureterelor). În doze anestezice scade forța contracțiilor uterine, se inhibă respirația la făt.
Benzodiazepinele	**Efecte:** sedativ anxiolitic miorelaxant anestezic general	Respirația este puțin influențată la dozele hipnotice sau tranchilizante. La injectarea i/v de doze mari pot provoca deprimarea centrului respirator din bulb până la stop respirator. Poate să survină acidoză respiratorie şi scăderea ventilației alveolare, cu excepția lorazepamului (în afară de lorazepam). La pacienții cu maladii obstructtive sau traumatisme cerebrale inhibiția respirației poate fi manifestată şi la doze mici.	Circulația de regulă nu este influențată. La bolnavii cu insuficiență cardiacă sau cu hipovolemie poate surveni o deprimare de origine centrală. Dozele toxice diminuează contractilitatea miocardului şi tonusul vascular până la colaps.	Acțiunea este indirectă prin reducerea anxietății şi a tulburărilor induse de aceasta.	

FARMACOCINETICA BARBITURICELOR (după V. Stroescu, 2001 cu modificări)

Preparatul	***Absorbția***	***Biodispo-nibilitatea***	***% cuplării cu proteinele***	***Metabolizarea***	***Excreția***	***$T_{1/2}$***	***C. max***
Pentobarbital	90-100%, hrana încetineşte absorbția		45-70%	în ficat 80%	prin rinichi sub formă de metaboliți 90%	≈ 20 ore (85-48 ore)	0,5-2 ore
Amobarbital	bună		61%	în ficat (50% ca hidroxiamobarbital inactiv)	prin rinichi (50% ca hidroxiamobarbital inactiv)	8-42 ore (12-27)	
Barbital Barbital sodic	bună		parțial (5%)	practic nu se metabolizează	0,5% sub formă neschimbată	60-90 ore	
Fenobarbital	lentă, dar completă	> 90%	50% (40-60%)	hepatică 50 -75% (1% pe oră)	≈25% (cu variații 20-50%) sub formă neschimbată	≈ 99 ore (48-144 ore)	per os 2-8 ore; i/m –1,5 ore; i/v – 3 ore
Ciclobarbital	bună		70%	în ficat	prin rinichi	15-48 ore	
Secobarbital	bună			în ficat	prin rinichi	19-34 ore	
Glutetimidă (noxirona)	bună		54%	în ficat cu formarea unui metabolit activ	sub formă de metaboliții prin urină, 2% neschimbat	5-22 ore	
Bromizoval	bună			metabolizarea cu eliberarea unei cantități mici de brom		4-5 ore	per os 30-60 min.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE BARBITURICELOR

Indicațiile	*Contraindicațiile şi precauțiile*	*Reacțiile adverse*
- tratamentul insomniilor; - atenuarea sindromului psihovegetativ în stările spastice ale tubul digestiv, hipertensiunea arterială, spasme coronariene, astm bronşic, greață, vomă; - stările de agitație psihomotorie în intoxicații sau supradozarea excitantelor SNC, simpatomimeticelor etc.; - tratamentul epilepsiei; - tratamentul convulsiilor simptomatice; - ca coleretic în colecistite cu stază; - ictere congenitale cronice (cu majorarea bilirubinei neconjugate) – sindromul Jilber şi Crigler-Naiara; - icterul neonatal (utilizat la mamă şi nou-născut).	- insuficiența hepatică şi renală severă; - graviditate; - hipotensiunea arterială; - alcoolismul cronic; - caşexie; - leziunile miocardice grave; - porfiriile hepatice; - insuficiența respiratorie avansată; - ateroscleroza marcată. - cu precauție la vârstnici din cauză riscului apariției de stări convulsive.	- efect postacțiune ce se semnalează a doua zi prin: slăbiciune, buimăcială, somnolență, reducerea capacității de muncă, dispoziției şi, mai rar, fenomene de excitație psihomotorie (la bătrâni, la debilități şi în prezența durerii), încordare motorie (la bătrâni), vertij, cefalee, polialgii; - fenomenul rebound manifestat prin: a) restabilirea dereglărilor de somn ca până la tratament sau chiar mai pronunțate; b) creşterea duratei numărului de cicluri a somnului rapid inhibat; c) restabilirea lentă a somnului stabil (treziri nocturne frecvente, somn superficial (stadiul II-III cu visuri) ce face impresia că bolnavul nu s-a odihnit; d) excitație, spaimă, oboseală, micşorarea capacității de muncă; - dependență medicamentoasă: psihologică, psihică şi fizică (deprindere, toleranță, sindrom de abstinență); - depresie, dereglări somatice şi neurologice; - reacții alergice.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU BARBITURICE

Tabloul clinic	*Tratamentul*
Dozele letale pentru preparatele cu acțiune de durată scurtă şi medie – 1-3 g, iar de durată lungă – 5-10 g. Peste 10-60 min. se dezvoltă o fază de precomă, cu vorbire incoerentă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greață, vomă – starea de "ebreitate barbiturică". **Coma:** - se instalează brusc; - relaxare musculară; - areflexie osteotendinoasă şi cutaneomusculară; - bradipnee; - hipotensiune arterială, colaps; - dilatarea pupilelor (mai rar, mioză); - hipotermie; - oligurie; - leziuni buloase ale pielii; - sudorație; - inhibiția centrului respirator. **Gradele de intoxicații:** uşoară – somnolență fără dereglări ale respirației şi sistemului cardiovascular (SCV); medie - + dereglări ale respirației şi SCV fără colaps şi respirație aritmică; gravă – toate simptomele + complicații.	- lichid abundent şi se provoacă vomă (dacă bolnavul este în cunoştință); - tualeta căilor bronhiale, intubația şi ventilația asistată; - alcalinizarea urinei cu hidrocarbonat de sodiu, manitol pentru sporirea eliminării barbituricelor; - în hipotensiune – norepinefrină, hidrocortizon în soluție glucoză 5%; - hemodializă sau hemoperfuzie; - stimulante bulbare (bemegridul e analogic după structură cu barbituricele); - antibioticoterapie pentru profilaxia şi reducerea incidenței complicațiilor bacteriene.

EFECTELE BENZODIAZEPINELOR

Efectul	*Caracterizarea*
Efectul hipnotic	- produce impresia unui somn profund şi revigorant; - micşorează latența instalării somnului; - creşte timpul total al somnului (mai ales când acesta este micşorat); - majorează pragul de trezire şi diminuează numărul de treziri nocturne; - reduce durata stadiului 1, iar cele folosite ca tranchilizante – o prelungesc; - toate benzodiazepinele cresc durata stadiului 2 al somnului; - somnul cu unde lente, stadiul 3, şi mai ales 4, este micşorat; - în mod caracteristic, durata somnului rapid este micşorată numai la dozele mari. În unele dereglări de somn, precum şi la bolnavii neurotici sau psihotici, este posibilă chiar prelungirea somnului rapid; - cantitatea şi ritmul secrețiilor hormonale din timpul somnului (hormonului de creştere, prolactinei, hormonului luteinizant) nu sunt modificate; - suspendarea tratamentului după administrarea permanentă timp de câteva săptămâni, determină un rebound al somnului rapid şi al celui cu unde lente, dar fenomenul variază pentru diferite benzodiazepine.
Alte efecte	vezi anxioliticele.

INDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE BENZODIAZEPINELOR

Indicațiile	*Reacțiile adverse*
- tratamentul insomniilor; - tratamentul bolilor somatice, sindromului premenstrual, colopatiilor etc. (datorită efectului sedativ şi tranchilizant); - tratamentul epilepsiei şi convulsiilor simptomatice (tetanos, eclampsie, la alcoolici); - premedicație (pregătirea preoperatorie şi preanestezică, îngrijirea postoperatorie); - neuroze; - inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale; - delirium tremens, abstinența, stările confuzionale la alcoolici.	- efectul postacțiune – cu mult mai puțin pronunțat ca la barbiturice; - fenomenul rebound – mult mai slab ca la barbiturice; - dependența medicamentoasă – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranța şi dependența psihică, sindromul de abstinență e rar şi minor); - mai frecvente: slăbiciune, ataxie, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greață, vomă, diaree, modificări ale gustului; - mai rar: creşterea în greutate, diminuarea libidoului şi tulburări menstruale; - stări paradoxale la bătrâni (excitație, iritabilitare).

DERIVAȚII NEBENZODIAZEPINICI CA HIPNOTICE

Parametrii	*Zolpidem*	*Zopiclonă*	*Zaleplonă*
1	2	3	4
Mecanismul de acțiune	- este asemănător cu GABA datorită fixării de unul din sediile de legare ale acestuia la nivelul receptorului GABA-ergic.	are proprietăți asemănătoare benzodiazepinelor şi acționează asupra receptorilor GABA ca şi acestea.	interacționează cu receptorii benzodiazepinici din complexul GABA ce conțin subunitatea alfa-1.
Efectul hipnotic	- grăbeşte instalarea, creşte durata şi ameliorează calitatea somnului, fără să fie modificate semnificativ stadiile lui.	- creşterea duratei şi ameliorarea calității somnului; - micşorarea numărului de treziri nocturne; - accelerarea instalării somnului, fără modificarea stadiilor somnului.	- contribuie la accelerarea instalării somnului; - practic nu influențează asupra duratei lui şi numărul trezirilor nocturne, dar poate fi folosit în momentul trezirilor.

EFECTELE BENZODIAZEPINELOR

Efectul	*Caracterizarea*
	- produce impresia unui somn profund şi revigorant;

Efectul hipnotic	- micşorează latenţa instalării somnului; - creşte timpul total al somnului (mai ales când acesta este micşorat); - majorează pragul de trezire şi diminuează numărul de treziri nocturne; - reduce durata stadiului 1, iar cele folosite ca tranchilizante – o prelungesc; - cresc durata stadiului 2 al somnului toate benzodiazepinele; - somnul cu unde lente, stadiul 3 şi mai ales 4 este micşorat; - în mod caracteristic, durata somnului rapid este micşorată numai la dozele mari. În unele dereglări de somn, precum şi la bolnavii neurotici sau psihotici, este posibilă chiar prelungirea somnului rapid; - cantitatea şi ritmul secreţiilor hormonale din timpul somnului (hormonului de creştere, prolactinei, hormonului luteinizant) nu sunt modificate; - suspendarea tratamentului după administrarea permanentă timp de câteva săptămâni, determină un rebound al somnului rapid şi al celui cu unde lente, dar fenomenul variază pentru diferite benzodiazepine.
Alte efecte	vezi anxioliticele

INDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE BENZODIAZEPINELOR

Indicațiile	***Reacțiile adverse***
- tratamentul insomniilor; - tratamentul bolilor somatice, sindromului premenstrual, colopatiilor etc. (datorită efectului sedativ şi tranchilizant); - tratamentul epilepsiei şi convulsiilor simptomatice (tetanos, eclampsie, la alcoolici); - premedicație (pregătirea preoperatorie şi preanestezică, îngrijirea postoperatorie); - neuroze; - inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale; - delirium tremens, abstinența, stările confuzionale la alcoolici.	- efectul postacțiune – e cu mult mai puțin pronunțat ca la barbiturice; - fenomenul rebound – e mult mai slab ca la barbiturice; - dependența medicamentoasă – riscul e cu mult mai mic (mai frecventă toleranța şi dependența psihică, sindromul de abstinență e rar şi minor); - mai frecvente: slăbiciune, ataxie, cefalee, tulburări de vedere, vertij, greață, vomă, diaree, modificări ale gustului; - mai rar: creşterea în greutate, diminuarea libidoului şi tulburări menstruale; - stări paradoxale la bătrâni (excitație, iritabilitare).

DERIVAȚII NEBENZODIAZEPINICI CA HIPNOTICE

Parametrii	***Zolpidem***	***Zopiclonă***	***Zaleplonă***
1	**2**	**3**	**4**
Mecanismul de acțiune	- este asemănător cu GABA datorită fixării de unul din sediile de legare ale acestuia la nivelul receptorului GABA-ergic.	are proprietăți asemănătoare benzodiazepinelor şi acționează ca şi acestea asupra receptorilor GABA.	interacționează cu receptorii benzodiazepinici din complexul GABA ce conțin subunitatea alfa-1.
Efectul hipnotic	- grăbeşte instalarea, creşte durata şi ameliorează calitatea somnului, fără să fie modificate semnificativ stadiile lui.	- creşterea duratei şi ameliorarea calității somnului; - micşorarea numărului de treziri nocturne; - accelerarea instalării somnului, fără modificarea stadiilor somnului.	- contribuie la accelerarea instalării somnului; - practic nu influențează asupra duratei lui şi numărul trezirilor nocturne, dar poate fi folosit în momentul trezirilor.

1	2	3	4
Alte efecte	- nu are practic efect anxiolitic, sedativ, miorelaxant şi anticonvulsivant.	- efect hipnotic, sedativ, tranchilizant, miorelaxant şi anticonvulsivant.	nu are
Indicațiile şi regimul de dozare	se administrează oral câte 10 mg înainte de culcare, iar la bolnavii în vârstă, debilitați sau la hepatici se recomandă doza de 5 mg.	dozele zopiclonei sunt: 7,5 mg înainte de somn, iar la bătrâni şi hepatici – 3,75 mg.	- în hiposomnii tranzitorii şi cronice pentru accelerarea instalării somnului, precum şi în cazul trezirilor nocturne; - se prescrie câte 5-20 mg.
Reacțiile adverse	- provoacă rareori amețeli, cefalee, greață, diaree, sedare reziduală; - dozele mari pot produce stări confuzionale la bătrâni; - potențialul de toleranță şi dependență medicamentoasă sunt relativ mici; - ocazional – insomnie de rebound la suspendarea tratamentului; - indicele terapeutic este mare (nu s-au produs cazuri letale nici la 400 mg).	uneori: - somnolență diurnă reziduală; - senzație de amar şi uscăciune în gură; - hipotonie musculară; - amnezie anterogradă; - senzație ebrioasă; - mai rar - iritabilitate, cefalee, astenie.	practic nu s-au semnalat: - toleranță şi dependență medicamentoasă; - efect de postacțiune; - insomnie de ricoşet; - sindromul de suspendare.
Farmacoci-netica	- se absoarbe repede şi complet din intestin; - biodisponibilitatea constituie 70%, din cauza efectului primului pasaj hepatic. Aceasta se poate reduce la administrarea concomitentă cu alimentele prin diminuarea absorbției şi intensificarea fluxului hepatic; - concentrația plasmatică maximă – peste 1-2 ore după administrarea pe stomacul gol; - se metabolizează în ficat prin oxidarea grupelor metil, metaboliții fiind inactivi; - $T_{0,5}$ –2.5 ore, mai mare la vârstnici şi hepatici.	- se absoarbe repede din tubul digestiv; - se metabolizează în ficat, rezultând un derivat N-oxid activ şi unul N-metilat inactiv; - nu produce inducție enzimatică; - $T_{0,5}$ al preparatului este de 5 ore şi 4,5 ore pentru metabolitul activ; - perioada de înjumătățire poate fi mai mare la bătrâni şi la bolnavii cu ciroză hepatică.	- se absoarbe rapid cu o concentrație maximă peste o oră; - biodisponibilitatea constituie 30% din cauza efectului primului pasaj hepatic; - preparatul se cuplează circa 60% cu proteinele plasmatice; - are un volum de distribuție (Vd) de 1,4 l/kg; - se supune metabolizării cu participarea aldehidoxidazei şi citocromului P-450 CYP IIIA4, iar metaboliții neactivi se supun conjugării cu acidul glucuronic cu eliminare ulterioară prin urină; - datorită T0,5 scurt, de circa o oră, se indică pe seară şi în timpul trezirilor nocturne, fără a manifesta efect sedativ şi amnezie anterogradă.

FARMACOCINETICA BENZODIAZEPINELOR HIPNOTICE

Preparatul	*Asorbția, biodisponibilitatea*	*Cuplarea cu proteinele*	*Vd*	*Metabolizarea*	*Eliminarea*
Nitrazepam	≈ 80% (53-94%)	peste 80%	1,9 l/kg	se excretă practic totalmente prin reducere, acetilare şi conjugare, iar o parte – prin bilă, cu participarea în circulația entero-hepatică	sub formă de metaboliți, şi numai 5% – neschimbat $T_{0,5}$=21-28 ore
Flurazepam	se absoarbe bine, dar variabil din intestin cu o biodisponibilitate de 30-60%	-	-	preparatul inițial este rapid metabolizat în metaboliți activi (dezalchil- şi dezamino-), care ulterior se supun conjugării	$T_{0,5}$ al preparatului este scurt, iar al metaboliților – 47-100 ore.
Flunitrazepam	rapidă şi aproximativ completă	≈ 80%	-	practic se metabolizează complect cu formarea de metaboliți activi	$T_{0,5}$ -19-34 ore
Triazolam	rapidă şi completă, biodisponibilitatea 55%	89%	-	se metabolizează practic totalmente, cu formarea de metaboliți α-hidroxi, care au o durată scurtă, ulterior ei sunt supuşi conjugării	se elimină sub formă de metaboliți 80% prin urină, 8% prin scaun şi 1% neschimbat prin urină. $T_{0,5}$ =2,0-5,7 ore şi 3-10 ore pentru metaboliți
Brotizolam	rapidă, biodisponibilitatea 70%	-	-		2/3 din doză se elimină prin urină, restul prin scaun. $T_{0,5}$ -3-8 ore.
Midazolam	rapidă şi completă	≈ 95%	-	la prima trecere prin ficat se metabolizează 30-50% din doză, cu formarea de metaboliți activi α-hidroxi, cu o durată, de asemenea, scurtă, care ulterior se supun conjugării cu acidul glucuronic.	metaboliții se elimină, preponderant, prin urină. $T_{0,5}$ –1,5-2,5 pentru preparat şi scurt – pentru metaboliți.

PRINCIPIILE DE SELECTARE A HIPNOTICELOR

Tipul hiposomniilor	***Preparatele recomandate***
1	**2**
În dependență de momentul manifestării : a) hiposomnie inițială (dificultate de adormire în excitații emoționale sau anxietate); b) hiposomnie intermitentă (somn discontinuu, mai frecvent în stări depresive); c) hiposomnie terminală (trezire precoce, mai ales la bătrâni); d) hiposomnie de noapte (inversarea ritmului normal zi-noapte).	- vor fi de preferat hipnoticele cu latență şi durată scurtă, indicate nemijlocit înainte de somn; - evidențierea cauzei (depresia), cu tratamentul respectiv; - numai în anumite cazuri se administrează hipnotice de durată medie şi lungă, utilizate cu 30-60 min. înainte de somn; - cu acest scop nu se folosesc barbituricele de durată lungă, din cauza somnolenței reziduale (posthipnotice); - pot fi utile hipnoticele de durată lungă, administrate seara, cu o oră înainte de culcare sau cele de durată scurtă, folosite în momentul trezirii; - elecția preparatului depinde de aprecierea subiectivă a fenomenelor reziduale după trezire.
In funcție de etiologie se evidențiază: a) hiposomnie psihogenă (în emoții mari, prelungite sau anxietate marcată); b)hiposomnie psihotică (în psihoze); c) hiposomnie neurologică (în traumatisme sau tumori cerebrale); d) hiposomnie somatogenă (în maladii însoțite de durere, tuse, diaree, poliurie etc.); e) hiposomnie toxică (exces de cafea, amfetamină şi alte excitante ale SNC).	- poate fi corectată prin tratamentul patologiei de bază. În psihoze acute (schizofrenie şi manie) neurolepticele contribuie şi la corecția insomniei marcate; - pot fi asociate benzodiazepinele care reduc excitația şi ameliorează somnul; - în depresii cu accese de insomnie, inhibitorii recaptării selective a serotoninei (fluoxetina, paroxetina, sertralina etc.) ameliorează somnul, deşi ele pot provoca ca efect advers insomnia; - în stările de anxietate, frecvent însoțite de insomnie, tranchilizantele se prescriu tot mai rar, deoarece sunt date despre eficacitatea altor medicamente. Astfel, beta-adrenoblocantele sunt preferate în anxietate înaintea lecțiilor publice, iar inhibitorii recaptării selective a serotoninei (fluoxetina, paroxetina, sertralina etc.) – în neurozele anxioase sau obsesive; - este corectată de tratamentul de bază, respectarea igienei somnului, succesiunea ritmică a somnului şi stării de veghe.
După durata persistării, hiposomniile pot fi: a) tranzitorii sau ocazionale, pasagere (durata până la 3 zile în situații de stres, zgomot, serviciu în schimburi la persoanele sănătoase); b) de durată scurtă (de la 3 zile până la 3 săptămâni, care survin în stresurile din diferite maladii, din familie sau de la serviciu); c) cronică (peste 3 săptămâni- cu o durată de luni sau ani în durerea cronică, nevroza cronică, stări depresive, toleranță sau dependență de hipnotice etc.).	- poate fi suficientă respectarea igienei somnului; - dacă vor fi totuşi prescrise hipnoticele, atunci numai în doze mici pentru 2-3 seri, dar cu precauție înainte de evenimente importante (examen etc.), deoarece chiar şi benzodiazepinele reduc capacitatea de muncă. - se recurge mai întâi la igiena somnului; - necesită cel mai frecvent tratament nemedicamentos (igiena somnului, efort fizic, relaxare, psihoterapie etc.); - hipnoticele pot fi prescrise pentru 7-10 zile, de preferat în cură întreruptă (suspendarea hipnoticului după 1-2 nopți cu somn bun). - utilizarea hipnoticelor este limitată datorită reacțiilor adverse majore (sindromul de ricoşet, modificarea structurii somnului, toleranța şi dependența medicamentoasă, provocarea de apnoe, îndeosebi, în maladiile obstructive ale căilor respiratorii); - terapia medicamentoasă ete complicată din mai multe motive. Utilizarea de durată a hipnoticelor reduce eficacitatea lor şi poate produce efect de ricoşet la suspendare.

1	2
Dereglările somnului, se pot manifesta prin: a) micşorarea duratei totale a somnului; b) dereglarea adormirii; c) treziri nocturne frecvente; d) trezirea precoce; e) prevalarea unui somn profund şi/sau chiar foarte profund; f) somnul superficial.	 - hipnoticele de durată lungă. - hipnoticele de durată scurtă. - hipnoticele de durată lungă sau medie. - hipnotice de durată lungă sau de durată scurtă în momentul trezirii. - benzodiazepinele, deseori în asociere cu beta-adrenoblocantele. - vor fi indicate preparate ce aprofundează stadiile 3 şi 4 (predecesori GABA şi serotoninei) sau cele ce, nu le vor reduce (zopiclonă, zolpidem).

RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA HIPNOTICELOR

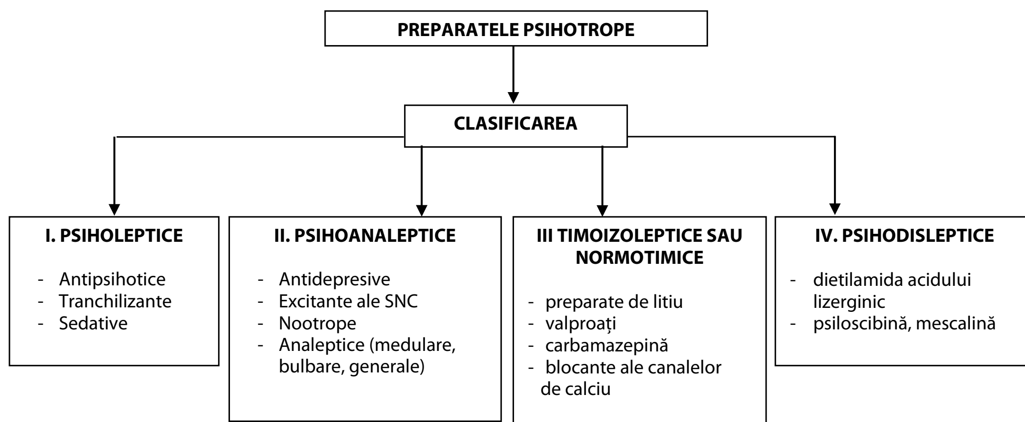
Recomandări	***Principii de utilizare***
Preparatele utilizate cel mai frecvent	- benzodiazepinele, nebenzodiazepinele, Hl-antihistaminicele (doxilamina); - au un diapazon terapeutic mai mare, un risc mai mic de toleranţă şi dependenţă medicamentoasă; - influenţează mai puţin asupra structurii somnului şi sunt mai puţin periculoase la supradozare.
Hipnoinductoarele de scurtă durată	- sunt preferabile la persoanele cu dereglări de adormire, în absenţa nelinişti în timpul zilei; - pot fi prescrise şi la vârstnici, fiindcă este mai mic riscul de inhibiție a respirației şi a căderilor; - aceste preparate, îndeosebi în doze mari, pot provoca trezire precoce şi accentuarea nelinişti în timpul zilei, cu episoade posibile de amnezie.
Hipnoinductoarele (benzodiazepinele) de durată lungă	- pot avea prioritate în cazul anxietății accentuate, când se poate permite somnolența de postacțiune în schimbul agravării neliniştii; - pot fi administrate şi pacienților cu depresie, deoarece cele de scurtă durată pot provoca trezire precoce; - e necesar de reținut că ele sunt responsabile de dereglări cognitive sub formă de postacțiune sau fenomene retarde din cauza cumulării.
Barbituricele şi alte hipnocoercitive	- barbituricele, glutetimida, meprobamatul, metacvalona, derivaţii alifatici practic nu trebuie folosite ca hipnotice, din cauza riscului înalt al dependenţei medicamentoase şi al supradozării; - din barbiturice, mai adecvate sunt cele de durată scurtă şi medie, mai frecvent în asociaţii cu alte hipnotice, cu reducerea dozelor.
Dozarea hipnoticelor	- se începe tratamentul cu doze mici de hipnotice, cu creşterea lor numai la necesitate strictă, pe o perioadă cât mai scurtă (în mediu 5-7 zile); - după obținerea unui somn bun (înlăturarea dereglărilor), pacientului i se explică necesitatea sistării administrării preparatelor hipnotice, pentru a evita toleranța şi dependența.
Întreruperea tratamentului cu hipnotice	- la administrarea peste 2 săptămâni, hipnoticul trebuie să fie sistat treptat; - uneori, la tratamentul cu preparatele de scurtă durată, poate fi argumentată trecerea la un hipnotic de durată lungă, cu micşorarea treptată a dozelor; - la folosirea medicamentelor de durată lungă, sindromul de lipsă poate fi retardat, din care cauză bolnavul trebuie preîntâmpinat.
Recomandări generale	- tratamentul insomniilor se reduce la: tratamentul cauzelor, măsuri igieno-dietetice, psihoterapie, sedative; - se indică numai în cazul neeficacității celorlalte metode terapeutice; - preparatele hipnotice nu sunt remedii de rutină şi pot fi folosite imediat ce bolnavul prezintă acuze de hiposomnie; - selectarea hipnoticului se face în dependență de tipul tulburărilor, proprietățile farmacodinamice şi farmacocinetice ale hipnoticelor.

DOZELE UZUALE PENTRU PREPARATELE HIPNOTICE

Denumirea preparatului	*Doza recomandată la adulți, mg*
Triazolam	0,125-0,25
Temazepam	7,5-30
Oxazepam	10-30
Estazolam	1-2
Lorazepam	1-2
Nitrazepam	5-10
Flunitrazepam	1-2
Cvazepam	7,5-15
Diazepam	5-10
Zolpidem	5-10
Zopiclona	3,75- 7,5
Zaleplona	5-20
Ciclobarbital	100-200
Pentobarbital	100
Secobarbital	100
Amobarbital	100
Fenobarbital	100
Doxilamina	7,5-15
Glutetimida	250-500
Metacvalona	100-300
Cloralhidart	1000-2000
Bromizoval	600

Notă: dozele pentru vârstnici constituie jumătate din doza adulților.

PREPARATELE PSIHOTROPE



ANTIPSIHOTICELE (NEUROLEPTICELE)

Substanțe antipsihotice cu acțiune blocantă asupra anumitor sisteme mediatoare ale creierului.
Proprietățile farmacologice: se manifestă prin capacitatea de a înlătura excitația psihomotorie de diferită geneză, de a diminua dereglările de percepție, gândire şi comportament social în psihoze, totodată pot provoca simptome de parkinsonism.

CLASIFICAREA ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)
I. DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ

DERIVAȚII FENOTIAZINEI	DERIVAȚII BUTIROFENONEI	DERIVAȚII TIOXANTINEI
I. Alifatici - clorpromazină - levomepromazină - triflupromazină - propazină **II. Piperidinici** - tioridazină - periciazină - pipotiazină - perimetazină **III. Piperazinici** - trifluoperazină - flufenazină - perfenazină - tioproperazină - proclorperazină	- haloperidol - droperidol - trifluperidol - benperidol - metorină	- clorprotixen - tiotixen - clopentixol - flupentixol
DERIVAȚII BENZAMIDEI	**DERIVAȚII INDOLULUI**	**DIVERSE GRUPE**
- sulpiridă - amisulpiridă	- carbidină	- rezerpină - sultoprid - loxapină - risperidon
DERIVAȚII DIFENILBUTIL PIPERIDINICI	**DERIVAȚII DIBENZODIAZEPINEI**	
- fluspirilen - penfluridol - pimozid	- clozapină	

CLASIFICAREA ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)

II. DUPĂ ASPECTUL CLINIC

A. **neuroleptice sedative** - se caracterizează prin efect sedativ intens şi antipsihotic moderat, cu fenomene neurovegetative marcate:
- clorpromazină, levomepromazină, clorprotixen, clozapină, rezerpină.

B. **neuroleptice medii (mici)** – posedă efect sedativ şi antipsihotic moderat, fără efecte adverse marcate:
- tioridazină, propazină, periciazină, alimemazină, tiaprid, risperidon.

C. **neuroleptice polivalente** – posedă efect antipsihotic intens, cu acțiune sedativă sau dezinhibitoare şi dereglări extrapiramidale marcate:
- haloperidol, droperidol, trifluperidol, flufenazină, tioproperazină, pipotiazină, fluspirilen, pimozid, penfluridol, olanzapină, flupentixol, zuclopentixol, sultoprid.

D. **neuroleptice dezinhibitorii, „antideficitare", „incisive"** (manifestă efect antipsihotic moderat (în deosebi față de simptomele negative), acțiune sedativă slabă sau absentă, fenomene extrapiramidale moderate sau marcate):
- perfenazină, pipotiazină, trifluoperazină, sulpirid, amisulpiridă, carbidină.

E. **neuroleptice „antiproductive" sau „reductoare"** (active față de simptomele pozitive sau „floride" ale psihozelor – halucinații, delir, agitație, comportament stereotip):
- clorpromazină, flufenazină, pipotiazină, haloperidol, penfluridol**,** tioproperazină.

ANTIPSIHOTICELE (NEUROLEPTICELE)

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Ele posedă capacitatea de a influența asupra diferitor sisteme de mediatori, manifestînd următoarele acțiuni:

1) alfa-adrenoblocantă,
2) M-colinoblocantă,
3) histaminolitică (antihistaminică),
4) dopaminolitică,
5) serotoninolitică.

De obicei, acțiunile blocante sunt centrale şi periferice, dar predomină cele centrale. Blochează receptorii postsinaptici şi cei presinaptici (care reglează procesul de eliberare a mediatorilor după principiul invers). Ca urmare, la administrarea neurolepticelor receptorii postsinaptici sînt blocați, iar în fanta sinaptică este surplus de mediator.

EFECTELE DE BAZĂ

EFECTUL SEDATIV (NEUROLEPTIC):
- somnolență, slăbiciune, apatie, deprimare psihică şi motorie;
- deprimarea inițiativei, voinței, interesului față de mediul ambiant;
- dereglări vegetative.

EFECTUL ANTIPSIHOTIC:
- atenuarea modificărilor psihice a personalității şi dereglărilor de comportare;
- suspendarea stării de delir, halucinații şi manii;
- efecte de reactivare;
- dereglări extrapiramidale.

FARMACODINAMIA ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)

REACȚIILE ADVERSE

- Depresie
- Dereglări extrapiramidale (parkinsonism medicamentos) cu rigiditate, tremor, acatisie etc.
- E posibilă şi potențierea acțiunii negative asupra centrilor vitali (respirator etc.)
- Acțiune hepatotoxică (mai ales la fenotiazine)
- Efect teratogen la gravide
- Reacții alergice (dermatite, prurit, agranulocitoză, anemie hemolitică)
- Dereglări oftalmice (retinopatii, matitatea cristalinului
- Tahicardie, hipotensiune arterială (colaps)
- Uscăciunea gurii, micşorarea tonusului şi motilității tubului digestiv, mărirea presiunii intraoculare
- Inhibă efectele hormonilor gonadotropi, se micşorează secreția glandelor sexuale → atrofia lor
- Galactoree, amenoree, ginecomastie, impotență
  Creşterea masei corporale.

SPECTRUL DE ACȚIUNE

- Efectul sedativ – la baza lui stau acțiunea alfa-adrenoblocantă, M-colinoblocantă şi histaminolitică
- Efectul antipsihotic– la baza lui stă acțiunea dopamino- şi serotoninolitică
- Potențierea efectului remediilor analgezice, hipnotice şi chiar alcoolului etilic (se datoreşte îndeosebi acțiunii alfa-, M- şi histaminolitice)
- Efectul antivomitiv – blochează receptorii dopaminergici din zona declanşatoare a centrului vomei
- Efectul miorelaxant – prin inhibiția supraspinală a tonusului muscular
- Efectele vegetative – datorită acțiunii blocante centrale şi periferice

Efectele endocrine

- Creşte secreția hormonului melanotrop
- Hipersecreția prolactinei
- Micşorarea eliberării rilizing hormonilor şi hormonilor adenohipofizei (ACTH, STH, TTH, LH, FSH, oxitocinei, vasopresinei)
- Efect hipotermic – datorită acțiunii alfa-adrenoblocante şi serotoninoblocante

INDICAȚIILE

- Excitații psihomotorii de diferită geneză
- Schizofrenie (diferite forme)
- Stări de delir şi abstinență
- Psihoze endogene cu delir, halucinații
- Neuroleptanalgezia (droperidol + fentanil = talamonal)
- Greață, vomă de diferită geneză, sughițul (pimozid, droperidol, etaperazină, triftazină, ftorfenazină, clorpromazină)
- Combaterea convulsiilor (clorpromazină, levomepromazină, droperidol)
- După traume, ischemii cerebrale cu stări spastice (neurolepticele polivalente)
- Vegetoneuroze în boala ischemică, ulceroasă (frenolon, haloperidol, tioridazină, trifluperidol etc.)
- Crize hipertensive (droperidol, clorpromazină, levomepromazină)
- Şoc traumatic, arsuri (ameliorează microcirculația – clorpromazină, droperidol – după normalizarea PA şi înlăturarea deficitului de sânge)
- Stării febrile critice sau pentru hipotermia dirijată

FARMACODINAMIA ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)

Efectul	*Mecanismul şi manifestările clinice*
1	**2**
ANTIPSIHOTIC	- este determinat preponderent de acțiunea dopaminoblocantă şi mai puțin de cea serotoninolitică. Se manifestă prin: - înlăturarea schimbărilor personalității şi dereglărilor de comportament; - înlăturarea delirului, halucinațiilor, stărilor confuzionale, autismului, maniilor; - efecte de reactivare, datorită cărora se întoarce interesul față de mediul înconjurător, a inițiativei; Neurolepticele polivalente, antireductoare şi dezinhibitorii sunt de elecție în psihozele cu delir, halucinații, manii, dereglări de comportament şi gândire.
PSIHOSEDATIV	- este determinat preponderent de acțiunea α-adrenoblocantă şi mai puțin M-colinoblocantă şi H1-antihistaminică. Se manifestă prin: - somnolență, slăbiciune, scăderea tensiunii nervoase, agitației şi agresivității, suprimarea anxietății, apatie, deprimare (inhibiție) psihică şi motorie; - deprimarea inițiativei, voinței, interesului față de mediul înconjurător; - produc neutralitate afectivă şi emoțională. Neurolepticele sedative posedă un efect rapid şi se folosesc ca tratament inițial în stările de psihoze cu excitație, agresivitate, precum şi în urgențe însoțite de excitație psihomotorie de diferită geneză.
ANTIVOMITIV	- este cauzat de blocarea receptorilor dopaminergici şi serotoninergici din zona declanşatoare a centrului vomei. Neurolepticele pot fi eficiente în voma provocată de: - unele produse intermediare ale metabolismului, - unele stări patologice şi fiziologice (azotemie, migrenă, graviditate, boala actinică); - unele preparate medicamentoase (morfină, apomorfină, antitumorale etc.); - voma survenită în timpul sau după anestezia generală. Voma de altă origine este rezistentă la neuroleptice. Potența acțiunii antivomitive se manifestă după cum urmează: pimozid > droperidol > clorpropazină > trifluperazină > flufenazină > sulpiridă > clorpromazină.
MIORELAXANT ŞI ANTICONVULSIVANT	**Efectul miorelaxant:** - se manifestă prin diminuarea tonusului musculaturii striate şi activității motorii. - se utilizează preponderent pentru tratamentul stărilor spastice după ictus, traume cerebrale, afecțiuni medulare; - în situații acute se recurge la clorpromazină, levomepromazină, droperidol, iar în cele cronice la tioproperazină, periciazină, tioridazină. **Efectul anticonvulsivant:** - este relevat prin influențarea pragului convulsivant; - sunt utile ca anticonvulsivante simptomatice pentru jugularea convulsiilor şi statusului epileptic.

1	2
HIPOTERMIC	- cauzat de diminuarea activității centrilor termoreglatori (acțiune alfa-adreno- şi serotoninoblocantă), vasodilatație şi pierderile de căldură; - acesta este mai pronunțat în cazul folosirii anestezicelor generale şi temperaturii ridicate a mediului; - hipotermia este mai manifestă la neurolepticele sedative, care se pot utiliza în situații critice în componența diferitor coctailuri cu scop antipiretic, sau pentru realizarea "hipotermiei dirijate" în cazul unor intervenții chirurgicale, care necesită diminuarea metabolismului şi consumului de oxigen la nivelul țesuturilor.
EFECTUL DE POTENȚARE A ACȚIUNII ANALGEZICELOR, ANESTEZICELOR, HIPNOTICELOR ŞI A ALTOR DEPRIMANTE ALE SNC, INCLUSIV A ALCOOLULUI	- acest efect este cauzat preponderent de acțiunea α-adrenoblocantă, mai puțin de acțiunea M-colinoblocantă şi H1-histaminoblocantă; - se manifestă prin amplificarea efectului şi duratei de acțiune a preparatelor din grupele respective; - concomitent se potențează şi acțiunea negativă a acestor medicamente asupra centrilor vitali (respirator etc.); - acest efect este mai pronunțat la neurolepticele sedative; - cel mai frecvent se foloseşte droperidolul în asociere cu fentanilul (talamomal) pentru efectuarea neuroleptanalgeziei.
EFECTE ENDOCRINE	- diminuarea eliberării rilizing hormonilor hipotalamusului şi respectiv a secreției ACTH, TTH, ADH, oxitocinei, hormonilor gonadotropi (LH, FSH); - creşterea secreției prolactinei (până la 10 ori), care inhibă acțiunea gonadotropinelor asupra glandelor sexuale cu micşorarea secreției lor, cu dezvoltarea ulterioară a atrofiei; - s-a depistat, de asemenea, o hiperproducție a hormonului melanostimulant.
EFECTE VEGETATIVE	efect hipotensiv – datorită acțiunii alfa-adrenoblocante centrale şi periferice (neurolepticele sedative) şi se manifestă mai evident la începutul tratamentului, în caz de hipertensiune arterială sau urgențe hipertensive. Uneori se pot declanşa stări hipotensive, chiar până la colaps, cu o tahicardie reflectorie. acțiune antimuscarinică (de tip atropinic) – datorită acțiunii M-colinoblocante periferice cu uscăciune în gură, hiposalivație, constipație, dificultăți de micțiune, hipomotilitate, midriază, etc.

INDICAȚIILE ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)

Domeniul de utilizare	***Indicațiile***	***Preparatele de elecție***
A. În psihiatrie:	**1) Tratamentul psihozelor cu halucinații, delir, manii, agresivitate, etc. în:** - diferite forme de schizofrenie; - psihoze maniacal-depresive (faza maniacală); - dereglări psihice în afecțiunile organice ale creierului; - psihoze endogene.	Sunt preferate, de regulă, neurolepticele cu acțiune antipsihotică.
	2) Excitația psihomotorie în: - recidivarea, acutizarea maladiilor psihice; - traume, infecții, perioada postoperatorie; - situații psihotraumatice (calamități, catastrofe etc.); - sindromul de abstinență (alcoolism, narcomanie etc.).	Se solicită, de regulă, utilizarea neurolepticelor sedative.
	3) Stări intermediare ca: - psihopatii, - excitație exagerată, - agresivitate, - dereglări de comportament la copii şi vârstnici pe perioade scurte (corecția comportamentului).	
B. În tratamentul maladiilor somatice:	1) vegetoneuroze în cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, perioada climacterică etc.;	(de preferință sunt neurolepticele, „moi" cu un efect psihosedativ – tioridazină, clorprotixen, sulpiridă, metofenoxat, trifluperidol etc.)
	2) greața şi voma: de origine centrală, postoperatorie şi postanestezică, în boala de iradiație, maladiile tubului digestiv, produsă de medicamente (opioide, digoxină, estrogeni, citotoxice etc.);	pimozid > droperidol > clorpropazină > trifluoperazină > flufenazină > sulpiridă > clorpromazină.
	3) urgențele hipertensive;	droperidol, clorpromazină, levomepromazină ca remedii de rezervă, în cazul refractarității la alte antihipertensive
	4) tratamentul complex al şocului traumatic, combustiv (numai după lichidarea deficitului volumului sângelui circulant) pentru ameliorarea microcirculației;	droperidol, clorpromazină, levomepromazină etc.
	5) pentru efectuarea neuroleptanalgeziei în cadrul intervențiilor chirurgicale;	talamonal
	6) potențarea efectului analgezicelor folosite în tumorile inoperabile, combustiile grave etc.;	droperidol, clorpromazină etc.
	7) stările spastice ale musculaturii striate după ictus, traume cerebrale etc;	
	8) stările febrile critice sau pentru efectuarea hipotermiei dirijate;	clorpromazină, levome-promazină, droperidol etc.
	9) ca adjuvant în jugularea convulsiilor de diferită geneză.	

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE ANTIPSIHOTICELOR

- coma barbiturică şi alcoolică (pericol de deprimare a centrilor vitali); - glaucom cu unghi închis; - adenom de prostată; - ateroscleroză avansată (pericol de hipotensiune excesivă); - parkinsonism; - epilepsie; - vârstnici (pot fi mai marcate efectele sedativ şi antihipertensiv); - maladiile ficatului şi rinichilor (risc de cumulare);	- lactație; - graviditate, îndeosebi I trimestru; - alergie la neuroleptice; - insuficiență cardiacă decompensată; - hipotensiune arterială stabilă şi marcată; - afecțiuni hematopoietice; - ulcer gastric şi duodenal; - afecțiuni organice ale creierului şi măduvei spinării; - stări de hipercoagulabilitate.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIPSIHOTICELOR (NEUROLEPTICELOR)

Tipul reacției adverse	*Manifestările clinice ale reacției adverse*
1	2
Din partea SNC	▪ **Neurolepticele pot provoca:** ▪ sedare, somnolență, depresie (mai frecvent – fenotiazinele alifatice şi piperidinice, clorprotixenul). La efectul sedativ se poate dezvolta toleranță (la utilizarea de durată, uneori peste câteva zile sau săptămâni de tratament); ▪ la utilizarea rezerpinei şi neurolepticelor incisive se poate dezvolta sindromul depresiv, cu tendință la sinucidere; ▪ stare de excitație trecătoare spontană, în primele două săptămâni („faza turbulentă” sau „reacție paradoxală”); ▪ stări delirante, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării, mai frecvent la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative; ▪ inhibarea centrilor vitali (respirator etc.); ▪ psihoză toxică paradoxală – acutizarea simptomaticii psihotice, dereglarea conştiinței, insomnie sau sedare marcată, vise ciudate şi dereglări extrapiramidale. Mai frecvent este constatat la neurolepticele cu efect colinoblocant marcat; ▪ efecte paradoxale – apariția unor simptome psihotice noi prin transformarea psihozei existente sau apariția dereglărilor noi ale psihicii. Printre acestea se pot relata: stările de catatonie, catalepsie, euforie, manie, agresivitate, iritabilitate, nelinişte, disforie, psihoze acute halucinatoare-paranoide, sindromul depresiv; ▪ la suspendarea bruscă a tratamentului de durată cu neuroleptice, îndeosebi a celor cu acțiune antipsihotică mică şi cu efect anticolinergic marcat, se poate constata: greață, vomă, cefalee, nelinişte, insomnie, determinate de sensibilitatea crescută a colinoreceptorilor ca răspuns la blocada de durată; ▪ la folosirea îndelungată a antipsihoticelor cu potență mare şi întreruperea bruscă, se poate dezvolta sindromul dischineziei de suspendare sub formă de coreoatetoză, determinată de sensibilitatea crescută a receptorilor dopaminergici.

1	2
Dereglări oftalmice:	▪ retinopatie, ▪ matitatea cristalinului, ▪ melanoza conjunctivei, ▪ keratopatie pigmentată, ▪ majorarea presiunii intraoculare, ▪ midriază, ▪ scotoame (orbire), ce survin la circa 20-30% din bolnavii tratați cu neuroleptice.
Tulburări vegetative:	▪ **cardiovasculare,** cauzate preponderent de acțiunea alfa-adrenoblocantă (hipotensiune arterială până la colaps, congestie nazală, tahicardie, aritmii, efect inotrop şi batmotrop-negativ etc.); ▪ **digestive,** determinate de acțiunea M-colinoblocantă (uscăciune în gură, ocluzie intestinală dinamică, constipație, uneori greață şi vomă paradoxală, icter colestatic); ▪ **urinare,** cauzate de efectul anticolinergic (micțiune dificilă, retenție urinară cu dezvoltarea infecțiilor urinare) şi alfa-adrenoblocant (dereglarea ejaculării).
Dereglări endocrine manifestate:	▪ la femei – amenoree, galactoree, frigiditate, teste de sarcină fals pozitive, micşorarea libidoului; ▪ la bărbați – ginecomastie, disfuncții sexuale (diminuarea libidoului, dereglarea erecției şi ejaculării, priapism), creşterea masei corporale; ▪ neurolepticele pot provoca hiperglicemie.
Afecțiuni hepatotoxice	▪ hepatită toxică cu icter, mai frecventă la derivații fenotiazinici
Reacții alergice:	▪ fotosensibilizare, hiperpigmentare, urticarie, erupții cutanate, dermatită exfoliativă etc.)
Afectarea toxică sau imunoalergică a hematopoiezei cu:	▪ leucopenie; ▪ agranulocitoză reversibilă (precedată, de regulă, de febră, angină, rinită, gingivită, stomatită ulcero-necrotică, majorarea nodulilor limfatici); ▪ anemie hemolitică.

DEREGLĂRILE EXTRAPIRAMIDALE ALE ANTIPSIHOTICELOR

Dereglarea extrapiramidală	*Manifestările și măsurile de corecție*
sindromul parkinsonian	<u>**rigiditate, bradikinezie, tremor, facies imobil**</u> • mai frecvente la vârstnici şi apar în prima lună de tratament după administrarea prelungită mai ales a neurolepticelor clasice dezinhibitoare (butirofenone, fenotiazine piperazinice). • este corelat cu acțiunea antipsihotică (dopaminoblocantă) a acestor neuroleptice clasice. În acest sens s-a introdus noțiunea de „prag neuroleptic" – „doză prag" a eficacității antipsihotice, coincide cu doza la care apar primele tulburări motorii fine (deformarea scrisului); • sindromul parkinsonian este redus la neurolepticele sedative şi practic absent la cele atipice; • simptomele pot diminua sau dispărea după 2-4 luni de tratament continuu, rar pot persista timp mai îndelungat; • o tulburare înrudită prezintă tremorul perioral („sindromul iepurelui"), care poate surveni după mai multe luni de tratament. • pentru înlăturarea acestor efecte nedorite pot fi folosite antiparkinsonienele din grupul colinoblocantelor centrale (trihexifenidil etc.).
akatizia	▪ agitație motorie necontrolată, cu tendință de mişcare continuă în poziție aşezat sau culcat, uneori asociată cu nelinişte şi frică; ▪ apare după câteva zile sau săptămâni de tratament cu neuroleptice şi este slab influențată de colinoblocantele centrale; ▪ se pot prescrie benzodiazepine, propranolol.
reacțiile distonice acute	▪ la unii bolnavi, în primele zile (1-5) de tratament, mai frecvent la copii şi adulții tineri; ▪ se manifestă prin: spasme tonice, protruzia limbii, grimase faciale, crize oculogire, torticolis, opistotonus; ▪ de regulă, sunt trecătoare şi cedează la anticolinergicele centrale şi benzodiazepine sau la suspendarea tratamentului.
diskineziile tardive	▪ o complicație gravă ce survine, de regulă, după luni sau ani de tratament; ▪ se manifestă prin deskinezii orale şi faciale (mişcări de mestecare, mişcări ale limbii, grimase faciale) asociate, în cazuri severe, cu tulburări motorii hiperkinetice de tip coreoatetozic.
sindromul „malign"	▪ hipertermie (până la 38° C), rigiditate musculară difuză în asociere cu dereglări extrapiramidale (tremor, hipersalivație,mişcări coreoatetozice, trism, opistotonus), dereglări ale conştiinței, sudorație profuză şi deshidratare, stare confuzivă, instabilitate vegetativă etc.; ▪ apare, deşi rar, în primele săptămâni de tratament sau la creşterea dozei; ▪ are o evoluție gravă cu o mortalitate înaltă (circa 20%) şi se consideră ca o varietate a tulburărilor extrapiramidale acute.

PRINCIPIILE DE SELECTARE ŞI DOZARE A ANTIPSIHOTICELOR

Selectarea antipsihoticelor	***Dozarea antipsihoticelor***
1	**2**
▪ La utilizarea antipsihoticelor e necesar să se conştientizeze faptul că nu există preparate pentru tratamentul psihozelor de anumit tip sau a unui complex de simptome, iar pacienții prezintă sensibilitate individuală. ▪ Neurolepticele sunt destinate pacienților ce suferă de diferite psihoze, cu selectarea lor empirică. Ultima, presupune, în primul rând, determinarea grupei de neuroleptice, şi nu a unui preparat concret, deoarece efectele farmacologice diferă mai esențial între grupele de antipsihotice decât între medicamentele din cadrul aceloraşi derivați. ▪ Din aceste considerente, este mai important de a cunoaşte caracterizarea grupelor de neuroleptice, iar în interiorul lor – a 2-3 reprezentanți. **<u>Fenotiazinele alifatice (aminoalchilice) se caracterizează prin:</u>** ▪ efect sedativ, deprimant psihomotor şi hipnogen puternic, iar cel antipsihotic este moderat; ▪ relativ frecvent pot provoca efecte vegetative; ▪ dereglările extrapiramidale sunt minore la administrarea prelungită. **<u>Derivații piperazinici manifestă</u>:** ▪ efect antipsihotic, stimulator, antivomitiv, iar cel sedativ este slab; ▪ tulburările extrapiramidale pot fi frecvente şi intense, iar cele vegetative – reduse. **<u>Compuşii piperidinici sunt antipsihotice cu</u>:** ▪ efect sedativ moderat sau slab, antipsiohotic modest, anticolinergic variat; ▪ dereglări extrapiramidale slabe. **Printre fenotiazine:** - o potență mică manifestă derivații alifatici şi piperidinici; - potență mare – cei piperazinici. **<u>Din neurolepticele tioxantenice:</u>** ▪ clorprotixenul are preponderent efect sedativ şi potență mică; ▪ clopentixolul, flupentixolul şi tiotixenul posedă acțiune antipsihotică şi sedativă marcată, respectiv – potență mare şi tulburări extrapiramidale frecvente.	Principiile utilizării şi dozării neurolepticelor: ▪ tratamentul cu antipsihotice este de lungă durată; ▪ dozarea neurolepticului depinde de mai mulți factori: potența preparatului, vârsta pacientului, tabloul clinic al psihozei etc.; ▪ în situațiile acute, antipsihoticele se indică în doze adecvate pe o durată de timp necesară pentru jugularea manifestărilor clinice; ▪ în cazul agresivității, agitației, impulsivității e rațională administrarea parenterală a neurolepticelor cu potență relativ mică şi efect sedativ marcat sau neurolepticelor cu potență mare, incisive; ▪ la bolnavii cu agitație intensă se preferă neurolepticele sedative – clorpromazina, levomepromazina etc. cu prescrierea dozelor relativ mari (400 mg/zi în 4 prize) care pot fi crescute progresiv în zilele următoare (până la 1000 mg/zi clorpromazină sau altele echivalente). Ameliorarea simptomelor se produce în câteva zile, ce face posibilă trecerea la administrarea dozei zilnice într-o priză seara la culcare; ▪ atenuarea treptată a simptomelor psihotice, permite scaderea dozei până la cea de întreținere; ▪ în situațiile clinice, când simptomele psihozei sunt mai puțin manifeste – neurolepticele se indică intern, în doze selectate individual, începând cu doze mici, care la necesitate pot fi majorate; ▪ la unii pacienți (cu forme paranoide, inclusiv – delirul de intoxicație), tratamentul se poate iniția cu administrarea parenterală a preparatelor, inclusiv a celor cu durată lungă. În acest caz, doza acestora trebuie să fie mai mică ca la utilizarea internă; ▪ dozele de întreținere şi durata folosirii lor necesită o selectare individuală, cele din literatură fiind orientative; ▪ se preferă prescrierea dozelor minime efective într-un regim simplu (mai frecvent într-o priză seara la culcare), reieşind din particularitățile farmacodinamice şi farmacocinetice;

1	2
Neurolepticele butirofenonice se caracterizează prin: ▪ efect antipsihotic foarte intens (antihalucinator şi antimaniacal) şi sedativ slab; ▪ sunt frecvente şi marcate tulburările extrapiramidale, iar cele vegetative – foarte slabe; ▪ manifestă o acțiune polivalentă şi dezinhibitorie de o potență foarte mare. **Preparatele difenilbutilpiperidinice se evidențiază ca:** ▪ neuroleptice polivalente cu potență foarte mare şi de lungă durată, cu efect antipsihotic marcat şi sedativ slab; ▪ tulburările extrapiramidale sunt moderate, iar cele vegetative foarte slab pronunțate. **Neurolepticele atipice** (clozapina, loxapina, clotiapina, risperidon) se caracterizează prin: ▪ acțiune serotoninoblocantă mai intensă, efect antipsihotic polivalent (înlătură mai efectiv simptomele negative ale psihozelor) de potență mare şi sedativ slab sau moderat; ▪ tulburările motorii, anticolinergice şi adrenolitice sunt minore, dar cele de supresie a măduvei hematopoietice – frecvente şi uneori grave. **Neurolepticele cu acțiune prolongată** (flufenazina enantat şi decanoat, perfenazina enantat, pipotiazina undecilinat şi palmitat, flupentixol decanoat, haloperidol decanoat): ▪ permit micşorarea duratei spitalizării pacientului, asigură o concentrație stabilă mai durabilă; ▪ sunt economic avantajoase pentru pacient (deşi sunt mai costisitoare ca formele orale) datorită administrării mai rare (odată la 1-4 săptămâni); ▪ sunt binevenite la pacienții ce nu respectă regimul de dozare sau evită administrarea neurolepticelor; ▪ în acelaşi timp, utilizarea lor nu permite o reglare rapidă a dozei şi creşte probabilitatea dereglărilor extrapiramidale, iar suspendarea tratamentului este urmată de menținerea concentrațiilor plasmatice timp de câteva săptămâni.	▪ bolnavii trebuie preîntâmpinați despre inacceptabilitatea modificării sau nerespectării regimului de dozare; ▪ la utilizarea de durată a antipsihoticelor pacienții necesită examinare periodică (electrocardiograma, presiunea arterială, tensiunea intraoculară, probele hepatice, sângele periferic); ▪ bolnavii se preîntâmpină despre consecințele folosirii fără consultația preventivă a altor preparate; ▪ durata utilizării se consideră adecvată timp de 1-2 ani pentru primul episod de boală, iar după episoade repetate – cel puțin 5 ani, uneori se continuă indefinit; ▪ pe parcursul tratamentului circa 15-20% din bolnavi prezintă recăderi la fiecare an.

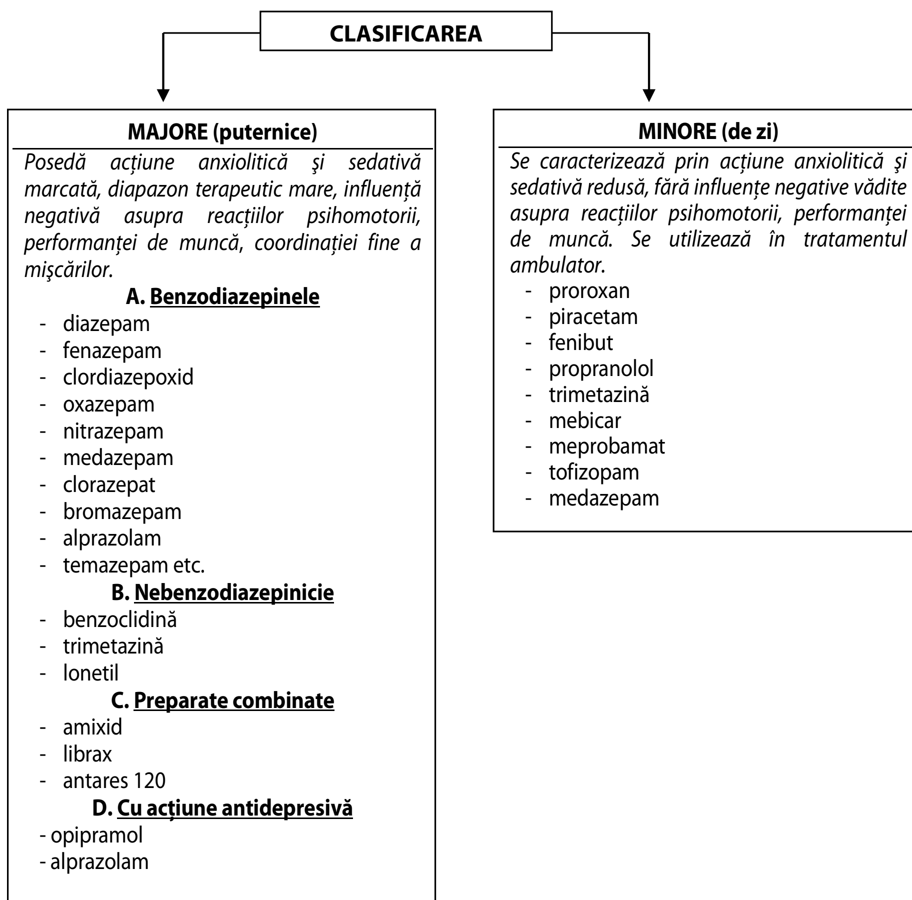
FARMACIOCINETICA *ANTIPSIHOTICELOR*

Parametrii	*Particularitățile farmacocineticii*
Absorbția	▪ la administrarea enterală absorbția este imprevizibilă şi neuniformă, deşi posedă o lipofilitate înaltă; ▪ biodisponibilitatea oscilează între 30-60%. Aceasta poate fi cauzată de metabolismul presistemic în mucoasa intestinală şi/sau de efectul anticolinergic prin diminuarea motilității gastrice şi intestinale; ▪ injectarea i/m contribuie la creşterea biodisponibilității, precum şi a vitezei de penetrare în circuitul sanguin; ▪ cu mult mai lent se absorb la introducerea i/m preparatele prolongate, sub formă de enantat, decanoat etc.; ▪ dar şi la administrarea i/m absorbția, de asemenea, este inegală, cauzată, probabil, de precipitarea locală şi/sau influența asupra vaselor.
Distribuția	▪ datorită lipofilității înalte, uşor penetrează în organe şi țesuturi; ▪ manifestă afinitate înaltă față de proteinele plasmatice, membranele celulare; ▪ distribuția se face preponderent în țesuturi şi organe, inclusiv, creier, pulmoni şi alte organe bogat vascularizate; ▪ au un volum de distribuție mare (13-30 l/kg); ▪ neurolepticele penetrează uşor placenta din care cauză dozele mari pot provoca dereglări extrapiramidale la nou-născuți; ▪ nu există corelație dintre nivelul seric al neurolepticelor şi efectul clinic; ▪ efectul poate fi influențat de vârstă, sex, masa corporală, tabagism, care, la rândul lor, vor influența metabolismul şi distribuția preparatelor; ▪ concentrația plasmatică corelează cu manifestarea efectelor periferice (adrenergice şi colinergice), şi mai puțin cu a celui antipsihotic, pentru realizarea căruia sunt necesare câteva zile sau săptămâni.
Metabolismul	▪ neurolepticele se pot metaboliza prin oxidare, demetilare, hidroxilare, conjugare (cu acid glucuronic) şi dehalogenizare; ▪ aceste procese pot avea loc nu numai în ficat, ci şi în pulmoni, creier, rinichi, intestin; ▪ metabolismul presistemic în intestin se amplifică prin efectul colinolitic; ▪ în procesul metabolizării se poate forma un număr mare de metaboliți, o parte din ei fiind activi; ▪ după câteva săptămâni de tratament, concentrația în ser a neurolepticelor (îndeosebi o fenotiazinelor) se poate micşora, datorită, posibil, efectului de autoinducție a metabolismului sau prin micşorarea absorbției lor din cauza acțiunii anticolinergice. Din aceste motive, inițial eficacitatea terapeutică poate fi asigurată cu doze mai mici, urmărind ca ulterior acestea să fie majorate.
Eliminarea (excreția)	▪ eliminarea lor va avea loc sub formă neactivă prin urină şi bilă; ▪ excreția sub formă activă poate să constituie 1 – 5%; ▪ eliminarea din sânge are loc mai rapid decât din țesuturi (datorită afinității mari față de proteine şi Vd mare); ▪ metaboliții neurolepticelor se pot determina în urină timp de câteva luni după suspendarea preparatului; ▪ o parte din neuroleptice se pot elimina şi prin lapte, însă semnificația clinică nu este stabilită; ▪ $T_{0,5}$ al majorității neurolepticelor clasice variază între 20 şi 40 ore; ▪ la utilizarea îndelungată şi a formelor retard – $T_{0,5}$ poate creşte până la 4-20 zile. Respectiv creşte şi durata de acțiune de la 1,5 la 4 săptămâni; ▪ concentrația de echilibru, ce semnifică efectul clinic, se instalează lent la o perioadă egală cu 4 -5 $T_{0,5}$; În dependență de doză, se creează o concentrație de echilibru respectivă, care, la majorarea dozei, va creşte, ceea ce impune ca majorarea ulterioară să fie făcută doar peste 4-5 $T_{0,5}$.

ANXIOLITICELE SAU TRANCHILIZANTELE

Preparate ce selectiv înlătură stările de spaimă, frică, încordare emoţională, dezadaptare la mediul ambiant şi sunt eficiente în neuroze şi stări intermediare.

Anxietatea (lat. anxietas – nelinişte) – este o stare afectivă patologică, caracterizată prin: nelinişte psihomotorie; teamă nedesluşită, fără obiect real; frica legată de o presupusă posibilitate a unui pericol iminent sau insucces iminent; reacţii vegetative multiple, însoţitoare.



CLASIFICAREA ANXIOLITICELOR DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ

Derivații benzodiazepinici – agoniștii receptorilor benzodiazepinici:	Azospirodecandionele - agoniştii receptorilor serotoninici:	Cu diverse structuri
diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, clorazepat, lorazepam, clobazam, temazepam, bromazepam, alprazolam, estazolam.	buspironă, gepironă, ipsapironă, tiospironă.	hidroxizină, benactizină, meprobamat, benzoactamină, opipramol, benzoclidină, trimetazină, fenibut, propranolol, clonidină, proroxan, piracetam.

CLASIFICAREA BENZODIAZEPINELOR DUPĂ UTILIZAREA CLINICĂ

Ca tranchilizante	Ca hipnotice
- alprazolam - bromazepam - clobazam - clorazepat - lorazepam - medazepam - prozepam - clordiazepoxid	- flurazepam - flunitrazepam - nitrazepam - temazepam - triazolam - lormetazepam - midazolam - ketazolam
← - oxazepam - clotiazepam → (ambele)	
Ca miorelaxante centrale	**Ca anticonvulsivante şi antiepileptice**
- diazepam - fenazepam - tetrazepam - bromazepam - ketazolam - temazepam	- clonazepam - diazepam - fenazepam - nitrazepam - flunitrazepam - bromazepam
Benzodiazepine antidepresive	**Ca anestezice generale intravenoase**
- alprazolam - opipramol	- diazepam - midazolam

CLASIFICAREA ANXIOLITICELOR DUPĂ DURATA DE ACȚIUNE

durată scurtă, $T_{0,5}$ – 3-10 ore	durată medie $T_{0,5}$ – 10-40 ore	durată lungă $T_{0,5}$ – 30-90 ore
- oxazepam, tofizopam, triazolam, clotiazepam	- alprazolam, bromazepam, lorazepam	- diazepam, fenazepam, medazepam, clordiazepoxid, clobazam, clorazepat.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANXIOLITICELOR

Grupa de anxiolitice	*Mecanismul de acțiune*
Anxietatea	În geneza manifestărilor stării de anxietate sunt implicate mai multe sisteme mediatoare: - adrenergic, serotoninergic; - funcția fiziologică contrareglatoare, ce deține transmisia inhibitoare GABA-ergică: - Receptorii GABA sunt: - GABA – A postsinaptici cuplați cu canale ionice Cl^- (deschidere); - GABA–B1: canale ionice de K^+/Go (deschidere) şi canale ionice de Ca^{2+}/Go (închidere); - GABA – B2: (adenilatciclaza), AC/Gi (inhibiție), rezultând AMPc (scădere).
Benzodiazepinele	Benzodiazepinele se fixează de receptorii benzodiazepinici: - care formează un sediu specific de cuplare, numite subunitățile alfa ale glicoproteinei receptoare a GABA-A receptorilor; induc modificări conformaționale ale moleculei receptoare cuplate cu canalele de Cl-; - cu creşterea afinității subunității beta a receptorilor GABA-A față de mediator sau cu deschiderea canalelor de clor; - cu influxul acestor ioni în celulă şi hiperpolarizarea membranei. - Benzodiazepinele sunt substanțe GABA-ergice cu acțiune indirectă, deoarece în deficitul neurotransmițătorului, ele nu-şi realizează efectele. - Se presupune că în componența complexului receptori GABA + receptori benzodiazepinici se include o polipeptidă GABA-modulină, care poate modula interacțiunea între aceştea. Benzodiazepinele facilitează transmisia GABA-ergică la nivelul scoarței cerebrale, hipocampului, sistemului limbic, hipotalamusului, substanței nigra, scoarței cerebeloase şi măduvei spinării.
Buspirona.	Agonist al receptorilor serotoninergici 5–HT1A presinaptici cu inhibarea transmisiei serotoninergice prin autoinhibarea neuronilor cu micşorarea sintezei şi eliberării serotoninei.
Preparatele din diverse grupe	Manifestă acțiune anxiolitică prin: - blocarea: M-colinoreceptorilor (hidroxizina, bencatizina), beta-adrenoreceptorilor (propranolol), alfa-adrenoreceptorilor (proroxan), serotonino- şi H1-histaminoreceptorilor (hidroxizina) din SNC; - stimularea alfa-2-adrenoreceptorilor presinaptici centrali (clonidina).

FARMACODINAMIA ANXIOLITICELOR

Efectul	***Manifestările clinice***
Efectul anxiolitic (tranchilizant)	Se manifestă prin: - micşorarea labilității emoționale; - înlăturarea neliniştei, spaimei, fricii, tensiunii psihice; - echilibrarea comportamentului afectiv; - calmarea excitației psihomotorii, dereglărilor vegetative şi endocrine; - atenuarea asteniei, insomniilor, tulburărilor funcționale, palpitațiilor, fără a influența vigilitatea, capacitățile intelectuale, funcțiile senzoriale; - situațiile în care se află pacientul se apreciază mai liniştit, păstrându-se atârnarea critică față de acțiunile sale.
Efectul psihosedativ	Constă în: - micşorarea nivelului general de reacție la excitanții exogeni, a emotivității; - la benzodiazepinele tranchilizante, de regulă, acesta se manifestă la folosirea dozelor mai mari sau timp îndelungat, iar la cele hipnotice, este evident chiar şi la dozele mici.
Efectul activator	Se manifestă la administrarea dozelor mici prin: - creşterea inițiativei, contactilității; - luarea fermă a deciziilor; - apariția tendinței de lider (spre deosebire de alcool se păstrează atitudinea critică față de acțiunile sale).
Efectul hipnotic	vezi preparatele hipnotice.
Efectul anticonvulsivant	vezi preparatele anticonvulsivante.
Efectul miorelaxant	vezi preparatele antispatice ale musculaturii striate.
Efectul anestezic general	vezi anestezicele generale intravenoase.
Efectul antivomitiv	- acțiunea sedativă şi anxiolitică sunt responsabile de un efect antiemetic nespecific.

INDICAȚIILE ANXIOLITICELOR

Efectul	***Indicațiile***
Efectul hipnotic	tratamentul insomniilor (vezi hipnoticele);
Efectul anxiolitic sau tranchilizant	▪ efectul tranchilizant este util în sindromul anxios, psiho-neurovegetativ şi neurotic, tulburările psihosomatice din: - afecțiuni neuropsihice însoțite de anxietate; - afecțiuni medicale cu o componentă psihosomatică sau psihovegetativă importantă – cardiopatia ischemică, boala ulceroasă, colopatii, astm bronşic, s-m premenstrual etc.; ▪ pregătirea preanestezică şi preoperatorie, precum şi pentru îngrijirea postoperatorie; ▪ la alcoolici, în combaterea unor manifestări psihotoxice acute – delirium tremens, stările confuzionale, sindromul de abstinență; ▪ stările de neuroză la frecventarea instituțiilor medicale, îndeosebi la copii; ▪ pregătirea pacienților, mai frecvent a copiilor, către diferite manipulații curative şi diagnostice; ▪ enureza nocturnă; ▪ tratamentul eczemei, neurodermitelor.
Efectul anticonvulsivant	▪ stările convulsive de diferită geneză – tetanos, eclampsie, convulsii la alcoolici etc.; ▪ tratamentul epilepsiei (crizele majore şi akinetice, status epileptic);
Efectul anestezic general	▪ inducerea, menținerea sau completarea anesteziei generale;
Efectul miorelaxant	▪ tratamentul stărilor spastice ale musculaturii striate (vezi antispasticele musculaturii striate).
Efectul antivomitiv	▪ profilaxia greței şi vomei; ▪ în asociere cu metoclopramida în reducerea riscului toxic.

PRINCIPIILE DE DOZARE ALE ANXIOLITICELOR

▪ La utilizarea benzodiazepinelor ca anxiolitice se conduc după regula „suficienței minime" care prevede selectarea dozei ce asigură un regim normal de activitate a pacientului (controlul anxietății cu un minim de reacții adverse).	▪ De rând cu profilul farmacodinamic e necesar de luat în considerație particularitățile farmacocinetice ale preparatului, în primul rând – viteza de absorbție şi durata perioadei de înjumătățire.	• Suspendarea tratamentului (îndeosebi cu preparatele de scurtă durată) trebuie efectuată treptat pentru preântâmpinarea dezvoltării sindromului rebound.

DOZELE ANXIOLITICELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ANXIETĂȚII

Anxioliticul	**Anxietate uşoară (tratament de durată), dozele în mg (intern)**	**Anxietate marcată (doze maxime), dozele în mg (intern)**
Diazepam	5-20	20-60
Fenazepam	0.5-3	3-10
Clordiazepoxid	20 – 40	40-100
Medazepam	10-20	20-60
Clonazepam	1-5	5-16
Lorazepam	1-4	4-10
Oxazepam	30-90	90-180
Ghidazepam	60-120	120-500
Bromazepam	3-12	12-36
Alprazolam	1-4	4-10
Tofizopam	50-150	150-300
Clorazepat	10-30	30-60
Meprobamat	200-600	600-3000
Buspirona	10-30	30-60
Hidroxizina	50-100	100-400
Benzoclidina	200-300	300-500

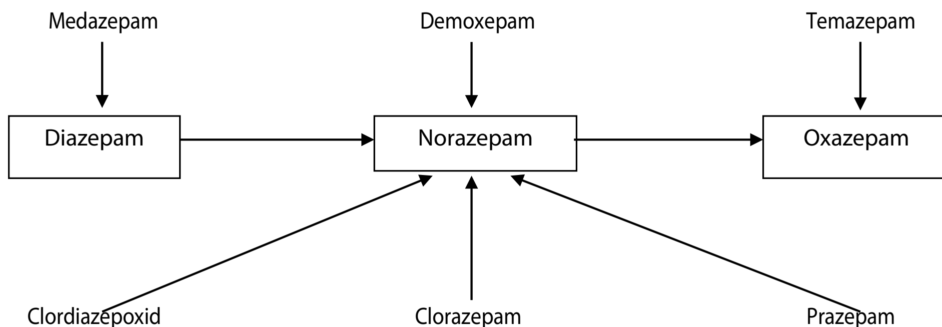
CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE PENTRU UTILIZAREA ANXIOLITICELOR

- în miastenia gravis;
- la conducătorii auto, operatori, la cei, activitățile cărora necesită precizie sau sunt periculoase din punct de vedere al securității;
- la pacienții cu insuficiență hepatică şi respiratorie gravă (ventilația alveolară poate diminua periculos);
- la persoanele cu stare de dependență medicamentoasă în antecedente;
- în I trimestru al gravidității;
- în timpul lactației;
- la bătrâni sunt preferate doze mici;
- este necesară evitarea asocierii cu băuturile alcoolice şi alte deprimante ale SNC;
- nu se pot administra doze mari înaintea naşterii (deprimarea respirației la nou-născut).

FARMACOCINETICA ANXIOLITICELOR (BENZODIAZEPINICE)

Parametrii	*Caracterizarea particularităților farmacocinetice*
Absorbția	- benzodiazepinele din intestin se absorb bine, dar viteza de absorbție poate varia; - mai rapid se absorb diazepamul, medazepamul, triazolamul, atingând o concentrație maximă peste 1-2 ore; - clordiazepoxidul, prazepamul se absorb lent, atingând nivele maxime peste 4 ore, celelalte benzodiazepine, ocupă o poziție intermediară; - după administrarea rectală, îndeosebi sub formă de soluție, majoritatea benzodiazepinelor se absorb rapid; - la injectarea intramusculară, absorbția este lentă şi inegală, fără prioritate față de calea orală.
Distribuția.	- în toate țesuturile şi lichidele organismului, datorită volumului mare de distribuție (egal cu 1-3 l/kg); - majoritatea benzodiazepinelor se cuplează intens cu proteinele plasmatice (85-99%); - preparatele difuzează bine în creier, trec prin placentă şi epiteliul glandei mamare; - este important procesul de redistribuire de la creier la alte țesuturi, acesta este dependent de gradul lipofilității substanței în mod direct proporțional, mai ales în cazul tratamentului de scurtă durată; - redistribuirea este mai puțin semnificativă în cazul tratamentului îndelungat, când are loc saturația țesuturilor, durata efectului fiind dependentă de procesul de epurare.
Metabolismul	- preponderent în ficat, unde se supun oxidării microsomale (N-dezalchilării şi hidroxilării alifatice) şi glucuronoconjugării. - majoritatea din ele trec succesiv ambele etape, cu formarea în cadrul primeia a unui şir de metaboliți activi cu $T_{0,5}$ mai mare ca preparatul inițial. - medazepamul se transformă în diazepam, norazepam şi oxazepam, iar diazepamul în norazepam şi oxazepam; - o parte nesemnificativă a preparatelor, ca oxazepamul, temazepamul, lorazepamul, se supun direct glucuronoconjugării; - oxidarea microsomală este diminuată la bătrâni, nou-născuții prematuri, în maladiile hepatice grave, cu creşterea riscului de acumulare toxică; - glucuronoconjugarea nu este influențată de vârstă şi bolile hepatice; - benzodiazepinele sunt inductoare slabe ale enzimelor microsomale hepatice, interesând mai frecvent metabolizarea proprie şi mai puțin a altor preparate.
Eliminarea (excreția)	- eliminarea se face preponderent pe cale renală sub formă de metaboliți; - un şir de benzodiazepine (diazepamul etc.) se elimină prin bilă, cu reabsorbția ulterioară şi participarea în ciclul enterohepatic, ce determină al doilea pic al concentrației serice (la 6-10 ore); - $T_{0,5}$ variază în funcție de substanță, de la 3 până la peste 90 ore.

METABOLISMUL BENZODIAZEPINELOR



REACȚIILE ADVERSE ALE ANXIOLITICELOR

Tipul reacției adverse	***Manifestările***
Din partea SNC	▪ sedare, ce poate însoți efectul anxiolitic sau hipnotic, care se manifestă prin încetinire psihomotorie, întârzierea reflexelor, apatie, somnolență; ▪ depresie; ▪ amnezie anterogradă, care provoacă dificultăţi în procesul de învățare şi memorizare; ▪ diminuarea performanţelor psihomotorii, mai ales la preparatele cu durată mare de acțiune şi / sau la asocierea cu băuturile alcoolice; ▪ slăbiciune, ataxie, cefalee, vertij, dereglări de vedere; ▪ toleranță; ▪ fenomenul rebound şi de postacțiune; ▪ dependență medicamentoasă; ▪ efecte paradoxale – anxietate, iritabilitate, agitație motorie, stări confuzionale, convulsii (mai frecvente la bătrâni).
Din partea tubului digestiv	▪ greață, vomă, disconfort în epigastru, modificări ale gustului, diaree, creşterea apetitului şi a masei corporale;
Din partea sistemului endocrin	▪ diminuarea libidoului şi dereglări menstruale.

TRANCHILIZANTELE MAJORE (DERIVAȚII BENZODIAZEPINEI)

SPECTRUL DE ACȚIUNE
Efectul anxiolitic – se manifestă prin micşorarea labilităţii emoționale, se înlătură spaima, frica, încordarea, dereglările vegetative şi endocrine; Situațiile, în care se află, se apreciază mai liniştit de către pacient,păstrându-şi atitudinea critică față de acțiunile sale.
Efectul psihosedativ – constă în micşorarea nivelului general de reacţie la excitanţii externi, ce, de obicei, se manifestă la folosirea dozelor mari sau administrarea îndelungată.
Efectul activator – se manifestă la administrarea dozelor mici prin creşterea iniţiativei, contactului, tendinţei de lider, se iau mai uşor hotărâri (spre deosebire de situaţiile când se consumă alcool, se păstrează atitudinea critică față de acțiunile proprii)
Efectul hipnotic (vezi hipnoticele)
Efectul anticonvulsivant (vezi anticonvulsivantele)
Efectul miorelaxant – se micşorează tonusul şi contractilitatea musculaturii striate
Efectul antidepresiv - înlăturarea fenomenelor de panică, fobie

INDICAȚII
Reacţii neurotice, neuroze, reacţii intermediare, psihopatii, dereglări patologice ale intelectului
Boala ischemică a cordului, hipertensiunea arterială, boala ulceroasă, astmul bronşic, colecistitele etc.
Convulsii de diversă geneză, epilepsie, status epilepticus.
Potențarea analgeziei – tranchiloanalgezia (după traume, arsuri, şocuri).
Premedicație – înainte de intervenţii chirurgicale, proceduri, manipulații, frecventarea instituțiilor medicale (mai ales la copii).
În perioada postoperatorie (mai ales la copii)
La copiii cu excitabilitate exagerată
Enurezis nocturn la copii
Eczeme, neurodermite.
Reacţii de stres la oamenii sănătoşi
Dereglări de somn
Stări de fobie, panică
Sindromul de abstinență şi delir în alcoolism, narcomanie
Excitația psihomotorie sau maniacală în asociere cu neurolepticele şi preparatele de litiu

REACȚII ADVERSE
Micşorarea performanței de muncă, a dispoziției
Somnolență, slăbiciune, ataxie, cefalee, vertij, dereglări de vedere
Reducerea reacțiilor psihomotorii
Depresie, amnezie anterogradă
Fenomenul rebound
Dependență medicamentoasă (psihică , rar – fizică), toleranță
Fenomenul de postacțiune
Dereglări sexuale şi a ciclului menstrual
Greață, vomă, disconfort în epigastru, modificări ale gustului, diaree, creşterea apetitului şi a masei corporale
Efecte paradoxale – anxietate, iritabilitate, agitație motorie, stări confuzionale, convulsii (mai frecvente la bătrâni)

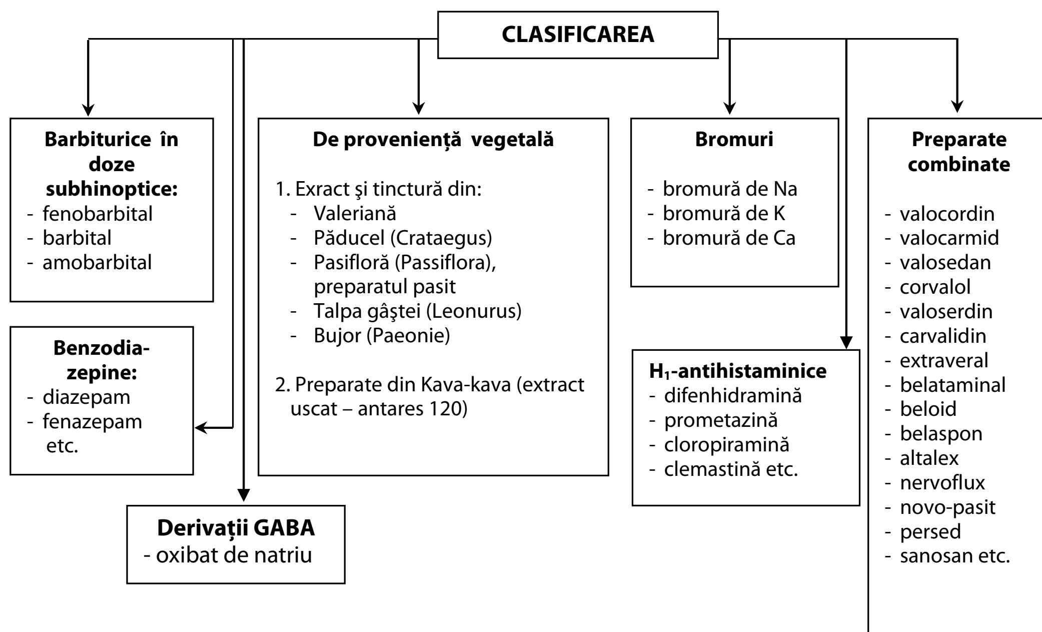
TRANCHILIZANTELE MINORE

Preparatul	***Farmacodinamia***
1	**2**
Proroxan	- inhibă încadrarea în stres a nucleelor hipotalamusului şi centrului simpaticului, preîntâmpină hiperactivarea neuronilor corticali, micşorează eliberarea hormonilor hipofizări şi corticosuprarenali; - la baza efectului antistres stă acțiunea alfa-adrenoblocantă moderată; - este limitat efectul sedativ, hipnotic, miorelaxant; - nu modifică esențial capacitatea de muncă; - reduce spaima, frica, excitația psihoemotivă, stimulând inițiativa; - normalizează procesul de adormire şi somnul în insomnia apărută pe fondalul emoțiilor; - este eficient în crizele hipertensive.
Fenibut	- agonist GABA interacționează cu receptorii GABA şi provoacă efectele inhibitoare, caracteristice acestui mediator; - micşorează spaima, frica, încordarea, normalizează somnul; - efect psihosedativ, redus față de benzodiazepine, dar totuşi nu e dorită utilizarea lui în ambulator; - diminuează contractilitățile după ischemii şi traume cerebrale; - se utilizează în neuroze, stări intermediare şi chiar în pediatrie; - bine penetrează prin bariera hemato-encefalică.
Piracetam	- ameliorează trofica SNC, datorită activării proceselor energetice şi plastice; - activează sistemul antistres fiziologic, ce compensează şi reduce tulburările emotive, vegetative şi endocrine ca răspuns la acțiunea factorilor psiho-emotivi; - creşte suportarea unor eforturi psiho-emoționale şi mintale, preîntâmpină dereglările neurotice în situațiile de conflict; - efectul tipic – eficacitatea în aşa numitul "stres de examen"; - efectul antistres se poate manifesta după o singură administrare, dar este mai pronunțat peste 7 zile.
Propranolol	- remediu ce penetrează bine bariera hematoencefalică şi blochează beta-receptorii SNC (hipotalamus, sistemul limbic, centrul vasomotor), preântâmpinând mobilizarea şi încadrarea sistemului cardiovascular în reacția de stres; - acțiunea beta-adrenolitică periferică completează, de asemenea, efectul antistres; - acțiune selectivă (spre deosebire de neuroleptice şi tranchilizante) în stările de panică, agresivitate patologică, ce se asociază des cu neuroze, depresii şi alte maladii. - manifestă efect anxiolitic pronunțat, aproape analogic cu cel al diazepamului. - nu interacționează cu receptorii benzodiazepinici, nu posedă acțiune sedativ-hipnotică, miorelaxantă şi anticonvulsivantă; - efectul anxiolitic se instalează lent, după un tratament de peste 1-2 săptămâni (datorită mecanismului indirect de acțiune).

1	2
Agoniştii serotoninergici: buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona	**Buspirona** - preparatul se utilizează ca anxiolitic: - în anxietate cronică, datorită instalării lente a efectului (zile-săptămâni); - este ineficace în stările de panică; - tratamentul se începe cu doze mici, de 5 mg de 1-3 ori/zi, care, la necesitate, pot fi majorate la 2-3 zile până la 20-30 mg/zi, în 2-3 prize. Doza maximă poate constitui 60 mg/zi; - se absoarbe bine din tubul digestiv; - are o biodisponibilitate redusă (circa 4%) datorită biotransformării la nivelul primului pasaj hepatic (până la 90%); - se cuplează circa 95% cu proteinele plasmatice; - se supune intens metabolismului hepatic; - reducerea concentrației în sânge cu 50% se constată peste 4-8 ore; - se elimină pe cale renală şi digestivă. Buspirona se suportă bine. Uneori pot fi reacții adverse: - amețeli, cefalee, - stare de excitație (nervozitate), - parestezii, greață, diaree. - capacitatea de a provoca deprindere şi dependență medicamentoasă sunt slab pronunțate.
Benactizina (amizil)	- exercită acțiune sedativă prin blocarea M-colinoreceptorilor formațiunii reticulare a creierului; - intensifică acțiunea analgezicelor opioide; - posedă acțiune anticonvulsivantă, anestezică şi antihistaminică; - inhibă reflexul tusei; - manifestă acțiune M-colinoblocantă periferică cu micşorarea spasmului musculaturii netede, dilatarea pupilelor şi inhibarea secreției glandelor tubului digestiv; - se absoarbe bine din intestin; - acțiunea durează câteva ore; - se elimină prin urină; - efectele adverse ale preparatului sunt dependente de acțiunea atropinică (xerostomie, tahicardie, dilatarea pupilelor etc.); - benactizina este contraindicată în glaucom.

SEDATIVELE

Preparate din diverse grupe farmacologice cu acțiune calmantă nespecifică datorită micşorării excitației SNC şi reactivității lui la agenții externi



MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI INDICAȚIILE SEDATIVELOR

Mecanismul de acțiune	*Indicațiile*
- amplifică procesele de inhibiție sau le diminuiază pe cele de excitație; - sedativele, în dozele respective, nu posedă o acțiune concretă asupra unor sisteme mediatoare, ci micşorează influxul de natriu în celulă, cu diminuarea reacțiilor motorii şi emoționale la acțiunea factorilor exogeni (încordarea psihoemoțională, iritabilitatea, excitabilitatea, instabilitatea, neliniştea); - acest efect se manifestă, în primul rând, asupra sistemelor polisinaptice, scoarței cerebrale, formației reticulate şi interrelațiilor lor.	- iritabilitate crescută; - stări asteno-neurotice; - tulburări de somn; - maladii psihosomatice (distonie neuro-vegetativă, hipertensiune arterială, ecze-mă, neurodermită etc.); - stări spastice ale musculaturii netede (pilorospasm, laringospasm etc.).

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI UTILIZARE A UNOR GRUPE DE SEDATIVE

Grupa de preparate	*Particularitățile farmacologice*
Barbituricele	- se utilizează ca sedative barbituricele de durată lungă şi medie, în doze subhipnotice (1/3 – 1/5 din acestea); - la dozele recomandate survine starea de sedare cu diminuarea sensibilității şi acuității la stimulii exogeni, dispoziției, capacității de muncă şi dezvoltarea unei stări de somnolență; - la bolnavii cu sindrom dureros, barbituricele, în doze sedative, nu deprimă durerea, ci chiar pot creşte sensibilitatea la ea cu dezvoltarea excitației şi maniei; - la copii şi bătrâni pot provoca, uneori, stări paradoxale de excitație, euforie, indispoziție şi confuzie; - prezintă pericol de dezvoltare a toleranței şi chiar dependenței medicamentoase; - la sistarea bruscă, după utilizarea îndelungată, poate surveni "sindromul de suspendare" caracterizat prin insomnie, iritabilitate, încordare psihoemoțională.
Benzodiaze-pinele	- efectul sedativ este mai caracteristic pentru benzodiazepinele hipnotice, chiar la doze mici, pe când pentru cele cu acțiune anxiolitică sunt necesare doze mai mari; - sedarea se manifestă prin diminuarea excitațiilor exogene şi activității motorii.
Bromurile	- efectul sedativ se explică preponderent prin intensificarea proceselor inhibitorii din SNC, cu restabilirea raportului dintre cele excitatorii şi inhibitorii; - reduc reacțiile motorii şi emotive la factorii exogeni; - contribuie la instalarea şi aprofundarea somnului; - efectul sedativ depinde de tipul SNC şi starea lui funcțională (cu cât el este mai slab, cu atât dozele sunt mai mici); - se absorb bine şi se distribuie preponderent extracelular; - se elimină lent prin urină, glandele sudoripare, mamare şi gastrice, cu tendință spre cumulare; - $T_{0,5}$=12 zile şi mai mult; - din cauza cumulării pot duce la intoxicație cronică (bromism); - datorită acțiunii sedative slabe şi pericolului de cumulare, utilizarea este redusă, fiind folosite preponderent în combinații, în doze reduse, cu potențarea reciprocă a acțiunii.
H_1-antihistami-nicele	- preparatele de I generație (difenhidramina, prometazina, cloropiramina etc.) posedă efect sedativ puternic, cele de a II-a generație – moderat (clemastina, alimemazina, loratadina) sau slab (ciclizina, meclozina, astemizol etc.); - efectul se datorează blocării H_1-receptorilor din SNC; - potențează efectele deprimantelor SNC; - efectul sedativ, este, de obicei, nedorit în tratamentul ambulator; - sunt folosite frecvent drept premedicație.
Preparatele vegetale	- se folosesc sub formă de infuzii, tincturi, extracte, preparate neogalenice sau galenice; - conțin uleiuri eterice, alcaloizi, saponine, substanțe organice; - diminuează procesele de excitație din SNC, modulează reactivitatea la stimulii exogeni, contribuie la instalarea somnului; - posedă şi alte efecte (spasmolitic etc.); - sunt preparate inițiale în tratamentul complex al maladiilor şi stărilor patologice, însoțite de hiperexcitabilitate.
Agoniştii GABA	- sunt similari barbituricelor, dar mai puțin periculoşi în aspectul toleranței şi dependenței.
Preparatele combinate	- conțin preparate din diferite grupe, cu potențarea reciprocă a efectului la doze mai mici decât cele folosite ca monoterapie; - se reduce posibilitatea efectelor adverse; - sunt accesibile pentru utilizare în condiții de ambulator, îndeosebi în pediatrie şi geriatrie; - se bucură de popularitate în rândul pacienților.

TIMOIZOLEPTICELE (NORMOTIMICELE)

Medicamente capabile să reducă tulburările circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției), iar la utilizarea profilactică – să preîntâmpine dezvoltarea simptomaticii depresive şi maniacale.

CLASIFICAREA TIMOIZOLEPTICELOR

Sărurile de litiu	*Valproați*	*Derivați de carbazepină*	*Blocantele canalelor calciului*
litiu carbonat litiu oxibat litiu clorid litiu gluconat	acid valproic valproat de natriu	carbamazepină	verapamil diltiazem nifedipină nimodipină

FARMACODINAMIA TIMOIZOLEPTICELOR

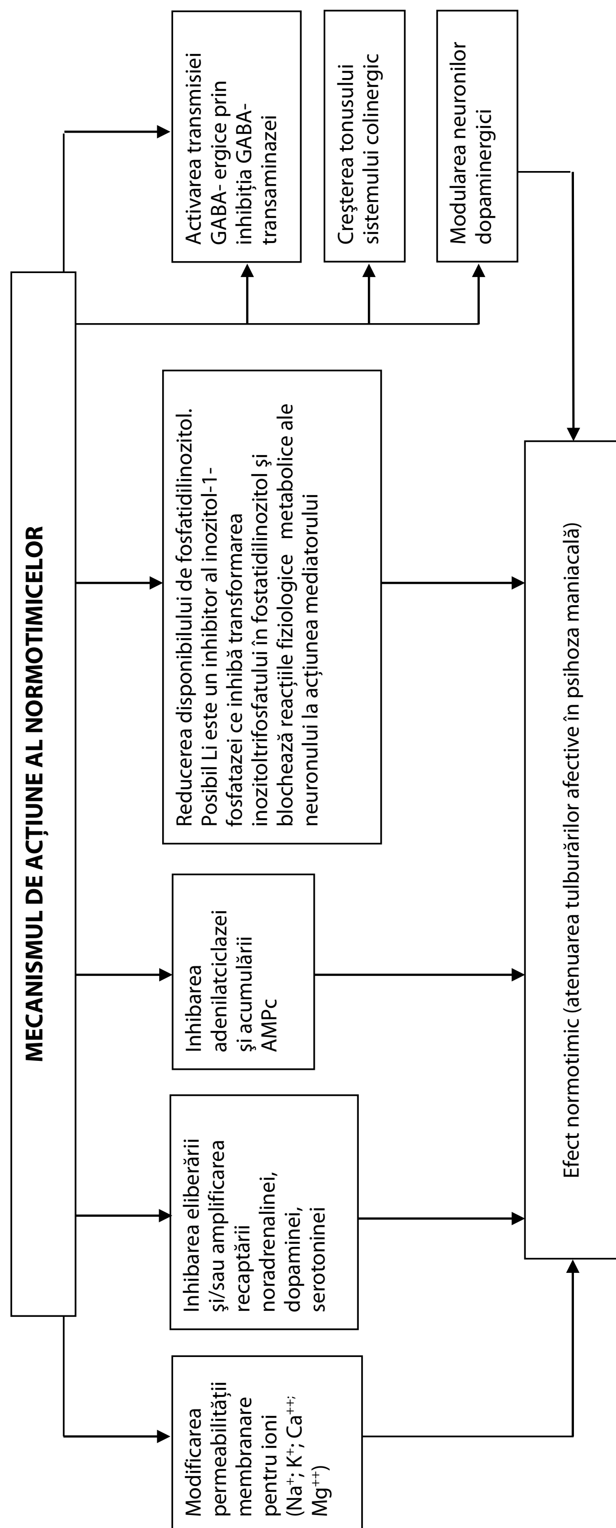
Parametrii	*Caracterizarea*
Efectul timoizoleptic	- normotimicele exercită un efect antimaniacal marcat; - reduc tulburările circulatorii ale sferei afective (deviațiile dispoziției); - la utilizarea profilactică preîntâmpină dezvoltarea simptomaticii depresive şi maniacale; - preparatele pot realiza şi o acțiune antidepresivă slabă, din care considerente, în faza depresivă a psihozei necesită asocierea cu neurolepticele; - se estimează că ele ar exercita şi o acțiune reglatoare asupra ritmurilor biologice, inclusiv a celui circadian, relevat prin normalizarea ciclului somn-veghe la dereglarea lui; - în cazul psihozei maniacal-depresive, efectul profilactic se obține la 70-90% din pacienți prin preîntâmpinarea fazei maniacale şi depresive; - în faza maniacală se folosesc frecvent în asociere cu neurolepticele; - cel mai rapid, efectul antimaniacal se dezvoltă la acidul valproic (peste 5-7 zile), apoi la carbamazepină (7-14 zile) şi litiu carbonat (10-14 zile); - carbamazepina manifestă şi acțiune antidepresivă, dar care cedează antidepresivelor triciclice, din care cauză în cazurile grave de depresie se asociază cu acestea.
Indicațiile	- stările de excitație din psihoza maniacal-depresivă; - profilaxia recăderilor în psihoza maniacal-depresivă, psihozele cu excitație, agitație, tulburări de afect; - asocierea cu neuroleptice în cazul unor psihoze cu manie violentă, agitație marcată; - asocierea cu neuroleptice în schizofrenia cu tulburări psihoafective şi psihoze delirante rebele.
Reacțiile adverse	***Pentru normotimice trebuie evidențiate:*** A. <u>Reacțiile adverse precoce:</u> - survin pe parcursul primei luni de utilizare (perioada de adaptare); - de regulă, dispar pe parcursul tratamentului şi nu necesită suspendarea preparatului; - corecția reacțiilor adverse precoce se efectuează prin modificarea numărului de prize, a dozei nictemerale, utilizarea formelor retard sau micşorarea temporară a dozei; - în unele cazuri acestea pot căpăta un caracter mai stabil. <u>B. Reacțiile adverse tardive:</u> - survin la folosirea profilactică de lungă durată; - la utilizarea preparatelor litiului, carbamazepinei şi valproaților e necesar un control riguros (odată la 6 luni) a sângelui periferic, funcțiilor ficatului şi rinichilor, glandei tiroide, electrocardiogramei, electroliților etc; - este preferabil de determinat concentrația preparatelor în sânge, mai ales a litiului; - concentrațiie toxice sunt: pentru litiu –1,5 mmol/l, carbamazepină – 18 µg/ml, acid valproic – 200 µg/ml.

PARTICULARITĂȚILE CARBAMAZEPINEI CA TIMOIZOLEPTIC

Parametrii	*Caracterizarea timoizolepticelor*
Regimul de dozare	- se indică câte 200 mg sau formele retard câte 200-400 mg, cu creşterea treptată a dozei a câte un comprimat pe săptămână; - majorarea lentă a dozei este determinată de apariția reacțiilor adverse precoce în primele zile sau odată cu creşterea dozei; - peste 2-3 săptămâni, în lipsa reacțiilor adverse, doza carbamazepinei se majorează, deoarece concentrația preparatului în sânge se poate micşora din cauza autoinducției metabolismului; - mai importantă ar fi determinarea în sânge a concentrației metabolitului 10,11-carmazepinepoxidului, deşi nu există o corelație între concentrația carbamazepinei şi efectul terapeutic.
Contraindicațiile şi precauțiile.	Carbamazepina este contraindicată în: - bloc atrio-ventricular şi aritmii cardiace; - hipersensibilitate la carbamazepină şi antidepresivele triciclice; - asociere cu inhibitorii MAO; - afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică. Preparatul trebuie utilizat cu precauție (contraindicații relative) în: - glaucom; - adenom de prostată; - insuficiență cardiacă; - insuficiență renală; - maladii ale sângelui cu inhibarea leucopoiezei; - primul trimestru al gravidității şi lactație; - conducătorilor auto şi operatorilor.
Reacțiile adverse	La utilizarea carbamazepinei se pot constata reacții adverse: - precoce – somnolență, dereglări de acomodare, inhibare, ataxie, amețeli, tremor, greață, xerostomie, dereglări ale ciclului menstrual; - tardive – greață, xerostomie, sudorație, cefalee, dureri musculare, impotență, dereglări hepatice, dermatită alergică, fotosensibilizare, leucopenie.
Farmacocinetica	- se absoarbe lent din tubul digestiv, cu atingerea concentrației maxime peste 4-10 ore; - după inițierea tratamentului, concentrația stabilă se instalează peste 7-10 zile, iar la modificarea dozelor în utilizarea de lungă durată – peste 3-5 zile; - diapazonul concentrațiilor terapeutice constituie 6-8 μg/ml; - nu există o corelație dintre concentrația în sânge şi efectul curativ la utilizarea profilactică; - preparatul se cuplează circa 75% cu proteinele plasmatice; - penetrează în țesuturi, inclusiv în laptele matern circa 25-60%; - se supune intens metabolismului hepatic prin hidroxilare şi conjugare cu acidul glucuronic; - manifestă un efect de inducție a enzimelor hepatice microzomale, din care cauză la utilizarea de lungă durată se micşorează perioada de înjumătățire de la 36 ore până la 15 ore; - se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină şi doar 2% sub formă neschimbată prin urină şi scaun.

PARTICULARITĂȚILE VALPROAȚILOR CA TIMOIZOLEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea valproaților*
Regimul de dozare	- acidul valproic se prescrie după masă, din cauza acțiunii iritante asupra mucoasei gastrice, în doze minime (150-300 mg), cu majorarea treptată o dată în 2-3 zile pentru evitarea reacțiilor dispeptice şi tremorului; - doza profilactică eficace constituie 600-1400 mg/zi; - deoarece se constată o corelație între concentrația preparatului în sânge şi efectul terapeutic, este binevenită monitorizarea farmacocinetică.
Contraindicațiile şi precauțiile.	Acidul valproic și sărurile lui sunt contraindicați în: - hipersensibilitate la preparate; - afecțiuni hepatice grave cu insuficiență hepatică; - sindrom hemoragic. Valproații trebuie utilizați cu precauție în: - insuficiență cardiacă; - insuficiență renală; - afecțiuni ale sângelui (îndeosebi însoțite de trombocitopenie); - primul trimestru al gravidității şi lactație.
Reacțiile adverse	Inițial la valproați se pot dezvolta: - greață, amar în gură, modificarea gustului; - dureri în abdomen, creştere ponderală; - alopeție, dereglări ale ciclului menstrual. La tratmentul profilactic de durată: - creşterea enzimelor hepatice, hepatită idiosincrazică; - anorexie, dureri în abdomen, greață, diaree; - tremor, pancreatită, trombocitopenie; - alopecie.
Farmacocinetica.	- acidul valproic se absoarbe rapid şi bine din tubul digestiv; - concentrația maximă după o priză – peste 1-4 ore; - concentrația stabilă se atinge peste 2 zile și ea nu se modifică la utilizarea de durată; - se cuplează 90% cu proteinele plasmatice; - în terapia profilactică, între concentrația plasmatică şi efect nu este o corelație strânsă; - diapazonul concentrațiilor terapeutice este cuprins între 50 – 100 µg/ml; - în ficat,acidul valproic se supune preponderent conjugării cu acidul glucuronic; - se elimină prin urină sub formă de metaboliți şi doar circa 3% sub formă neschimbată (prin rinichi şi intestin); - perioada de înjumătățire constituie 8-17 ore.


MECANISMUL DE ACȚIUNE AL NORMOTIMICELOR
Activarea transmisiei GABA- ergice prin inhibiția GABA-transaminazei
Creşterea tonusului sistemului colinergic
Modularea neuronilor dopaminergici
Reducerea disponibilului de fosfatidilinozitol. Posibil Li este un inhibitor al inozitol-1-fosfatazei ce inhibă transformarea inozitoltrifosfatului în fostatidilinozitol şi blochează reacțiile fiziologice metabolice ale neuronului la acțiunea mediatorului
Inhibarea adenilatciclazei şi acumulării AMPc
Inhibarea eliberării şi/sau amplificarea recaptării noradrenalinei, dopaminei, serotoninei
Modificarea permeabilității membranare pentru ioni (Na+; K+; Ca++; Mg++)
Efect normotimic (atenuarea tulburărilor afective în psihoza maniacală)

FARMACOCINETICA SĂRURILOR DE LITIU

Parametrii	***Caracteristica***
Definiție	Remedii cu proprietăți specifice de a preîntâmpina dezvoltarea atât a maniilor, cât şi depresiilor în psihozele maniacal-depresive, schizofrenice, exercitând efect curativ în manii.
Absorbția	- se absorb rapid şi complet din tubul digestiv timp de 8 ore; - concentrația maximă – peste 1,5-2 ore, iar pentru formele retard – 4,5 ore.
Distribuția	- ionii de litiu se distribuie inițial în lichidul extracelular, apoi în diferite țesuturi; - Vd – este de 0,7-0,9 l/kg, ce e doar ceva mai mult ca cantitatea totală de lichid din organism; - litiul difuzează lent prin bariera hemato-encefalică, atingând în creier nivelul de circa 40-50% din concentrația plasmatică; - cantități egale cu cele din ser se determină în lichidul lacrimal, iar în salivă sunt de 2 ori mai mari. În lapte, se pot crea concentrații de circa 30-70% din cea plasmatică (contraindicat în timpul lactației); - în cantități suficiente penetrează bariera placentară şi pot provoca efect teratogen şi organotoxic la făt; - nu se cuplează cu proteinele; - diapazonul terapeutic al concentrației în ser – 0,8-1,2 mmol/l, iar cel profilactic – 0,5-1mmol/l; - concentrațiile toxice – peste 2 mmol/l (pentru vârstnici – 1 mmol/l). - din cauza indicelui terapeutic mic e necesară monitorizarea conținutului în ser 1-2 ori pe săptămână, până la stabilizarea stării şi fiecare 3 luni după aceasta; - efectul clinic, de regulă, se manifestă peste 2-4 săptămâni, iar deplin – peste 6-12 luni; - din cauza indicelui terapeutic mic şi $T_{1/2}$ scurt al perioadei inițiale de distribuție, doza se fracționează, inclusiv şi pentru formele retard (2-3 ori /zi).
Eliminarea	- $T_{1/2}$ constituie, în medie 2-8 ore, variind de la 8 la 20-30 ore, sau chiar 36 ore pentru vârstnici; - 95% din doză se elimină prin urină prin filtrație glomerulară, circa 1% – prin bilă şi până la 4-5% – prin glandele sudoripare; - aproximativ 80% din litiul filtrat se reabsoarbe în tubii proximali; - clearance-ul constituie 20% din cel al creatininei şi este egal cu 15-30 ml/ min. (e mai scăzut la vârstnici şi crescut la tineri). - eliminarea completă a unei doze – 10-14 zile (faza rapidă 20-24 ore, lentă – 10-14 zile); - litiul este dializabil, însă datorită concentrației mari în ser, efectele toxice se pot menține mai durabil.

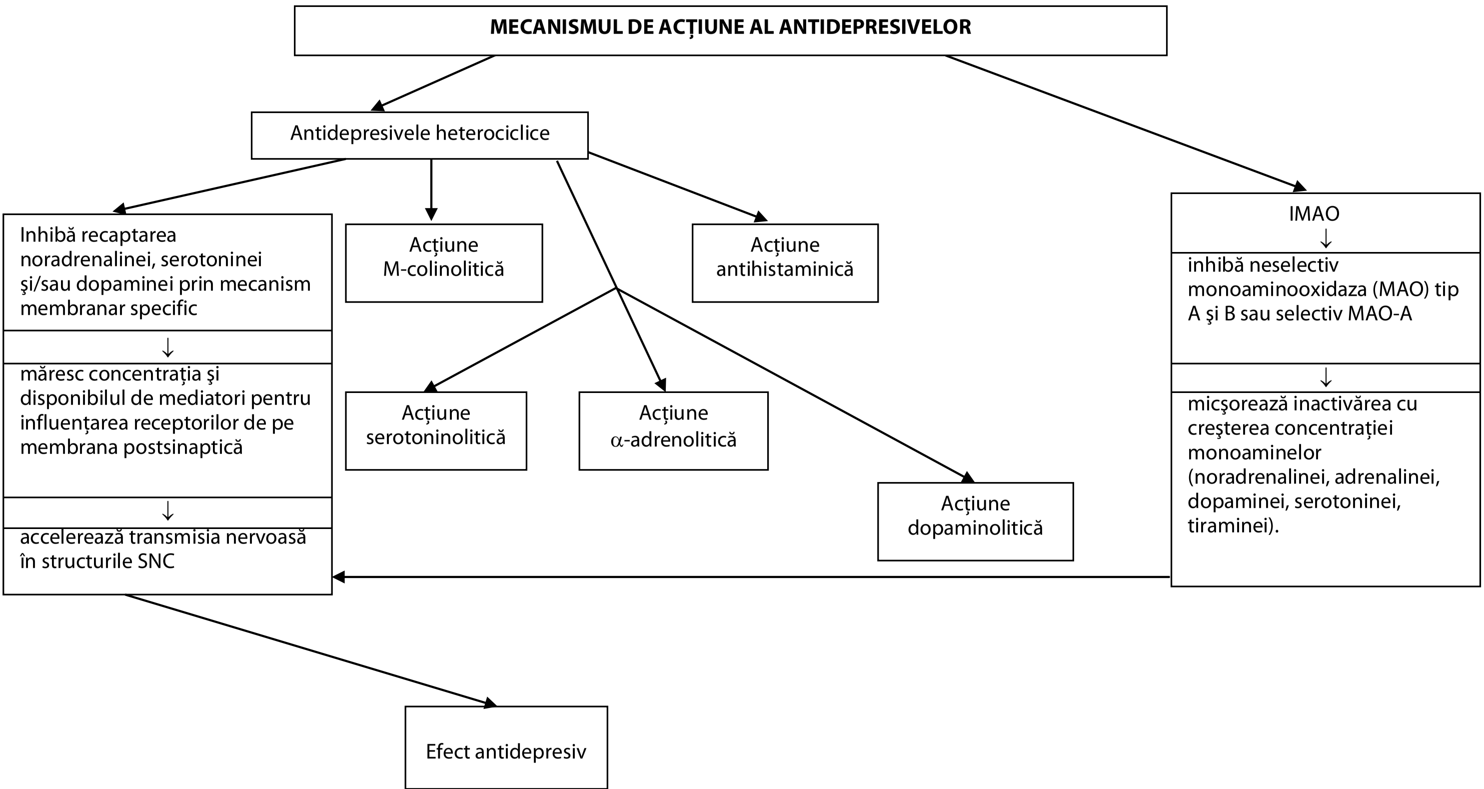
INDICAȚIILE, REGIMUL DE DOZARE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE SĂRURILOR DE LITIU

Parametrii	*Caracteristica sărurilor de litiu*
Indicațiile	- stările de excitație ale psihozei maniacal-depresive; - profilaxia decăderilor în psihozele maniacal-depresive; - uneori în alte psihoze cu excitație, agitație, tulburări de afect; - asocierea cu neurolepticele în cazul unor psihoze cu manie violentă, agitație marcată; - asocierea cu neurolepticele în schizofrenie cu tulburări psihoafective şi psihoze delirante rebele.
Regimul de dozare	- tratamentul este individual şi se află sub controlul psihiatrului; - succesul tratamentului depinde de menținerea stabilă a concentrației litiului în sânge (0,6-1,0 mmol/1) datorită urmării stricte a administrării preparatelor; - efectul curativ survine peste 5-25 zile, dispoziția se normalizează peste 2-6 săptămîni. Efectul profilactic se dezvoltă lent (aproximativ la al II-lea an) în timpul terapiei neîntrerupte de câțiva ani, iar remisiile – 10-12 ani.
Contraindicațiile	- insuficiență renală; - hipertensiune arterială; - insuficiență cardiacă; - cardiopatie ischemică; - aritmii cardiace; - hipotiroidie, mixedem; - sarcină, lactație; - cataractă; - maladii însoțite de osteoporoză.
Reacțiile adverse	- tremor neînsemnat al extremităților inferioare (nu se combate de remediile antiparkinsoniene); - somnolență, slăbiciune, cefalee (se micşorează în timpul terapiei şi la micşorarea dozelor); - diaree, care uneori poate fi gravă chiar la micşorarea dozei, greață, vomă; - poliurie, polidipsie, care uneori pot duce la diabet insipid nefrogen; - hiponatriemie, hipomagniemie, hipofosfatemie; - retenție hidrosalină în primele zile de tratament cu edeme pe membrele inferioare (datorită creşterii trecătoare a secreției de aldosteron); - sindrom de guşă cu creşterea volumului glandei tiroide, rareori – hipotiroidism; - leziuni renale ireversibile la tratament îndelungat; - creşterea masei corporale; - leucocitoză reversibilă; - efect teratogen (malformații cardiovasculare); - depresie, hipotonie.

ANTIDEPRESIVELE

I. Clasificarea după structura chimică	
A. Heterociclice	
1. triciclice (clasice)	
- imipramină (imizină, melipramină, tofranil etc.) - amitriptilină (triptizol, saroten, latoxil, amizol, elivel etc.) - clomipramină (anafranil, clofranil, ghidifen etc.) - trimipramină (gerfonal, sapilent etc.) - pipofezină (azafen) - nortriptilină (aventil, pamelor, primox, nortrilen) - desipramină (petilil, sertofen, norpran, pertrofan) - doxepină (aponal, novoxapin, doxal, adapin, spectra etc.) - noxiptilină (agedal, dibenzoxin etc.)	- opipramol (insidon, pramalon) - chinupramină (kevoril, kinuprin etc.) - metapramină (trimaxel, rodosten) - proprifezină (vagran) - fluoracizină - ipridol (prondol, galatur, tetran etc.) - amineptină (siurvector) - tianeptină (stablon, coaxil) - alprazolam (xanax, xadan, neurol, tafil etc.) - adinazolam (daricin) - melitracen (adaptol, metraxil etc.) - dosulepină (idom, dotiepin etc.) - dibenzipină (noveril, deprex, neodalit etc.)
2. tetraciclice	
- maprotilină (ludiomil, retinil, maprolu etc.) - mianserină (miansan, lerivon, norval, atimil, tolvon etc.) - mirtazapină (remeron etc.)	- amoxapină (azedin, defanil, moxadil, omnipres etc.) - metralindol (incazan) - pirlindol (pirazidol) - tetrindol
3. biciclice	
- trazodona (dezeril, manegan, trazolan, trittiko etc.) - nefazodonă (serzon) - befuralină - citalopram (cippramid, cipram, seropam) - sertralină (zoloft, liustral)	- paroxetină (paxil, deroxat, aropax, seroxat) - metiltriptamină (indopan) - caroxazonă (timostenil, surodil) - brofaromină - ritanserină
4. monociclice	
- viloxazină, (vivalan, vicilan, emovit) - clovoxamină - medifoxamină (gerdaxil, cledial) - midalcipran (milnaciptan) - tomoxetină - fluoxetină (prozac, fontex, prodep, oxedep)	- femoxetină (malexil) - fluvoxamină (floxifral, faverin, fevarin, avoxin etc.) - bupropion (velbutrin, amfebutamon) - moclobemidă (aurorix, manerix) - toloxaton (gumoril, iumoril, perenum) minaprină (cantor)
B. Inhibitorii MAO	
Derivații hidrazinei - nialamidă (niredal, niamid, novazid, espril etc.) - iproniazidă (iprazid, marsilid) - fenelzină (nardil, stinevral etc.) **Derivații ciclopropilaminei** - tranilcipromină (transamin, parnat, parstelin etc.) **Derivații benzamidelor:** - befol	

II. Clasificarea după mecanismul de acțiune
A. preparate ce inhibă recaptarea neuronală a monoaminelor 1. **Neselective:** clomipramină, amitriptilină, imipramină, doxepină, pipofezină, butriptilină, clovoxamină. **2. Selective:** a) *ce blochează preponderent recaptarea serotoninei:* fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram, femoxetină, ifoxetină. b) *ce blochează preponderent recaptarea noradrenalinei:* maprotilină, amoxapină, desipramină, proptriptilină nortriptilină, oxaprotilină, dosulepină, lofepramină, fluoracizină etc. c) *ce blochează preponderent recaptarea dopaminei:* amineptină, bupropion, diclofensină, minaprină. **B. preparate ce inhibă metabolismul monoaminelor** (inhibitorii MAO) **1. cu acțiune ireversibilă:** a) *neselectivă:* nialamidă, fenelzină, tranilcipromină, iproniazidă, izocarboxazidă etc. **2. cu acțiune reversibilă:** a) *neselectivă:* metralindol, metiltriptamină, caroxazonă, cimoxaton. b) *selectivă (MAO- A):* pirlindol, moclobemidă, toloxaton, tetrindol, befol, brofaromină, bofloxaton. **C. preparate din diverse grupe cu mecanisme nedefinitivate:** ritanserină, mianserină, mianeptină, minaprină, feprozidină, cefedrină, S-adenozilmetionină, risperidon, iprindol, viloxazină, ipipramol, alprazolam.
III. După predominarea efectelor
A. **Antidepresive timoleptice** (cu efect sedativ): amitriptilină, trimipramină, doxepină, amoxapină, mianserină, pipofezină, opipramol, fluvoxamină, fluoracizină, alprazolam, adinazolam, mirtazapină, trazodonă, femoxetină butriptilină, clovoxamină, nefazodonă. B. **Antidepresive timeretice** (cu efect activator): desipramină, imipramină, cefedrină, nortriptilină, tranilcipromină, viloxazină, fluoxetină, amineptină, moclobemidă, nialamidă, fenelzină, protriptilină, bupronion, citalopram, tomoxetină, metralindol, toloxaton, metiltriptamină, brofaromină, minaprină etc. C. **Antidepresive echilibrante sau psihomotor stabilizatoare**: maprotilină, dosulepină, tianeptină, lofepramină, ritanserină, sertralină, paroxetină, pirlindol, clomipramină, minacipran, caroxazon, venlafaxină etc. D. **Antidepresive cu efect anxiolitic**: opipramol, alprazolam, adinazolam, fluvoxamină, sertralină, mianserină, clomipramină.
IV. După generații
A. **Generația I**: 1. triciclice – amitriptilină, clomipramină, desipramină, nortriptilină, trimipramină, doxepină, dosulepină, pipofezină, opipramol; 2. Inhibitorii MAO(IMAO) – nialamidă, fenelzină, tranilcipromină. B. **Generația a II**: 1. tetraciclice, biciclice, monociclice – trazodonă, mianserină, maprotilină, amoxapină, iloxazină; 2. IMAO neselective (metralindol, metiltriptamină, caroxazonă) şi selective (moclobemidă, tetrindol, pirlindol, befol); C. **Generația a III**: fluoxetină, fluvoxamină, sertralină, nomifenzină, amineptină, citalopram, bupropion, alprazolam etc. D. **Generația a IV**: clovoxamină, setopeon, insapiron, tandospiron, S-adenozilmetionină etc.
V. După profilul farmacodinamic şi farmacotoxicologic
A. **Antidepresive clasice, tipice**: 1. antidepresivele triciclice (manifestă proprietăți antidepresive, sedative, anxiolitice, anticolinergice, pot provoca hipotensiune ortostatică şi cardiotoxicitate); 2. IMAO cu acțiune neselectivă şi ireversibilă (manifestă efecte antidepresive şi activatoare, reacții adverse frecvente). B**. Antidepresive noi, atipice:** 1. antidepresive tetraciclice, biciclice şi monociclice (manifestă proprietăți antidepresive, efect sedativ slab, anticolinergic şi hipotensiv slab sau nul,practic nu provoacă cardiotoxicitate); 2. IMAO cu acțiune selectivă şi reversibilă (manifestă efecte antidepresive şi activatoare, reacții adverse minore).


MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIDEPRESIVELOR
Antidepresivele heterociclice
Inhibă recaptarea noradrenalinei, serotoninei şi/sau dopaminei prin mecanism membranar specific
↓
măresc concentrația şi disponibilul de mediatori pentru influențarea receptorilor de pe membrana postsinaptică
↓
accelerează transmisia nervoasă în structurile SNC
Acțiune M-colinolitică
Acțiune antihistaminică
Acțiune serotoninolitică
Acțiune α-adrenolitică
Acțiune dopaminolitică
IMAO
↓
inhibă neselectiv monoaminooxidaza (MAO) tip A şi B sau selectiv MAO-A
↓
micşorează inactivărea cu creşterea concentrației monoaminelor (noradrenalinei, adrenalinei, dopaminei, serotoninei, tiraminei).
Efect antidepresiv

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIDEPRESIVELOR

Grupele de antidepresive	*Mecanismele de acțiune*
Antidepresivele inhibitoare ale recaptării neuromediatorilor (noradrenalinei, serotoninei şi, mai puțin, dopaminei)	Mecanism primar: - blochează selectiv sau neselectiv proteinele transportoare specifice pentru reabsorbția mediatorilor respectivi din fanta sinaptică în citoplasma terminațiunilor adrenergice şi/sau serotoninergice în creier → creşterea concentrației în fanta sinaptică a noradrenalinei şi serotoninei (neuromediatori deficitari în stările depresive) → cu potențarea neurotransmisiei. Mecanism secundar: - instalarea unui mecanism adaptiv de micşorare a reactivității şi numărului auto- şi heteroreceptorilor alfa-2-presinaptici cu creşterea eliberării noradrenalinei şi/sau serotoninei; - la utilizarea de durată (timp de câteva săptămâni – latența instalării efectului antidepresiv) este posibilă o modificare a densității receptorilor (alfa-1, beta-2 etc.) pentru neuromediatori; - unele antidepresive, prin blocarea auto-şi heteroreceptorilor alfa-2-presinaptici favorizează eliberarea noradrenalinei şi serotoninei în fanta sinaptică cu stimularea adreno-(beta1) şi serotoninoreceptorilor ($5\text{-}HT_1$) postsinaptici. Alte mecanisme – în rezultatul administrării de durată a antidepresivelor ciclice se poate: - modifica sensibilitatea M-colinoreceptorilor (posibil, prin acțiune M-colinoblocantă); - manifesta acțiunea H1-histaminomodulatoare; - diminua densitatea $GABA_B$-receptorilor şi receptorilor NMDA-gutamatergici; - realiza blocada $5\text{-}HT_2$ şi $5\text{-}HT_3$-receptorilor serotoninergici presinaptici şi, posibil, postsinaptici; - creşte formarea AMPc şi activitatea proteinkinazelor; - normaliza producerea glucocorticoizilor şi sensibilitatea receptorilor pentru ei; - modifica formarea prostaglandinelor şi citokinelor, activitatea limfocitelor etc.
IMAO	- blochează ireversibil sau reversibil enzima respectivă (MAO-A şi MAO-B) din creier, cu diminuarea degradării noradrenalinei, serotoninei şi dopaminei în citoplasma neuronală presinaptică, favorizând acumularea acestora în depozitele presinaptice şi difuziunea excesului neuromediatorului în fanta sinaptică, cu stimularea receptorilor postsinaptici; - la dozele terapeutice se inhibă circa 80% din MAO, preparatele cu acțiune neselectivă şi ireversibilă blochează MAO-A şi MAO-B, cu o refacere a moleculelor noi de enzimă peste 2 săptămâni după suspendarea tratamentului; - antidepresivele IMAO selective şi reversibile inhibă MAO-A cu diminuarea procesului de dezaminare a noradrenalinei şi, în măsură mai mică, a serotoninei; - se estimează că, în dezvoltarea efectului antidepresiv al IMAO, la utilizarea de durată, se pot include şi mecanismele descrise pentru antidepresivele ciclice la utilizarea de durată.

EFECTELE ANTIDEPRESIVELOR

Efectele	***Manifestările clinice***
Efectul antidepresiv (timoleptic)	1. Capacitatea de ameliorare a dispoziției afective. 2. Treptat dispar simptomele caracteristice sindromului depresiv: simptomele cardinale: - stare depresivă (tristețe, melancolie, deprimare, sărăcie afectivă), însoțită uneori de anxietate, iritabilitate; - inhibiția proceselor gândirii (gândire greoaie, lipsă de imaginație, scăderea concentrării şi memoriei); - idei obsesive (pesimiste, de suicid); - tulburări cantitative psihomotorii, fie astenie (oboseală, mişcare lentă, adinamie, vorbire monotonă), fie agitație (neastâmpăr, cu atitudine plângăreață şi subiecte hipocondrice); simptome asociate: - psihice (descurajare, insatisfacție, nihilism, sentiment de vinovăție), în special la bătrâni şi în depresiile endogene; - dereglări de somn (hiposomnie intermitentă şi terminală); - dereglări somatice: dureri (cefalee, nevralgii, mialgii, de tip reumatic, parestezii), cardiace (palpitații, dureri anginoase), respiratorii (dispnee, senzație de constricție toracică etc.), digestive (hiporexie, greață etc.), uro-genitale (dereglări menstruale, diminuarea libidoului etc.); 3. Inhibarea recaptării noradrenalinei determină preponderent atenuarea inhibiției psihomotorii, indispoziției, reducerea tulburărilor de spaimă şi fobie, 4. Inhibarea recaptării serotoninei contribuie la: ameliorarea indispoziției, modificărilor circade vitale, diminuarea simptomaticii obsesiv-fobice, controlul acțiunilor impulsive; reducerea dependenței toxicomanice. 5. IMAO, prin blocarea MAO-A pot corecta: - tulburările de somn (scurtarea somnului rapid); - alte simptome ale sindromului depresiv; - dispoziția afectată; - pot manifesta efect de activare.
Timeretic (activator, stimulant)	- ameliorarea dispoziției se asociază cu activarea psihomotorie, restabilirea motivației, inițiativei, înlăturarea oboselei psihice şi fizice; - uneori poate fi cauză de agitație, insomnie.
Sedativ şi anxiolitic (adjuvant)	- capacitatea de a înlătura emoțiile negative, gradul exagerat de reacție la stimulii exogeni, spaima, neliniştea; - acest efect lipseşte la IMAO ; - potențează efectele deprimantelor şi antagonizează acțiunea excitantelor SNC.
Analgezic	- propriu şi de potențare a preparatelor analgezice; - după potență nu cedează neurolepticelor; - se consideră că este determinat de blocarea receptorilor serotoninergici.
Anticolinergic	- la nivelul SNC (posibil e responsabil de efectul sedativ); - la nivel periferic poate fi uneori destul de semnificativ, în deosebi din partea ochilor, sistemului cardiovascular, tubului digestiv şi tractului urinar.
Vasodilatator	- cauzat, preponderent, de blocarea α-adrenoreceptorilor şi manifestat prin hipotensiune arterială, tahicardie.
Orexigen	- adjuvant şi, posibil, rezultatul acțiunii activatoare, antihistaminice şi serotoninolitice.
Anorexigen	- efect adjuvant, rezultat, posibil, din efectul timeretic.
Antihistaminic	- blocarea H1-receptorilor din SNC şi la periferie, important în realizarea acțiunii sedative, orexigene şi hipotensive.
Serotoninolitic	- blocarea receptorilor 5-HT_2 şi 5-HT_3 cu dezvoltarea unei acțiuni anxiolitice, antipsihotice, antivomitive, hipnotice, orexigene.
Simpatomimetic	- îndeosebi efecte cardiovasculare, prin inhibarea MAO şi recaptării noradrenalinei, adrenalinei la periferie cu creşterea tensiunii arteriale şi potențarea acțiunii simpatomimeticelor.

INDICAȚIILE ANTIDEPRESIVELOR

- depresia inhibată (corespunde asteniei psihomotorii);
- depresia agitată (corespunde agitației psihomotorii);
- depresia secundară sau reactivă;
- depresia endogenă;
- depresia bipolară (sau boala maniacal-depresivă);
- depresii psihogene (reacționale, de epuizare, nevrotice);
- depresii endogene (ciclice, periodice (unipolare), tardive, schizofrenice);
- depresii somatogene (simptomatice şi organice);
- episodul depresiv major;
- distimia (tulburarea depresivă cronică);
- stări asteno-depresive;
- dereglări grave de anxietate (neuroze cu spaimă, crize de panică, sociofobie, neuroze obsesive);
- stări de hiperreactivitate, fobia şcolii;
- catalepsia asociată narcolepsiei;
- sindromul dereglării concentrației cu hiperreactivitate la copii şi adulți;
- enureza nocturnă, incontenența urinară la copii şi adulți;
- tratamentul diferitor dereglări fizice şi psihice (claustrofobie, parkinsonism, anorexie şi bulimie, somnambulism etc);
- cazuri selective de migrenă;
- fibromialgii;
- sindromul colonului iritabil, boala ulceroasă;
- surmenaj cronic;
- dureri cronice rebele cu elemente de depresie şi/sau pentru potențarea analgezicelor în cancer, nevralgii, neuropatia diabetică, dureri postzosterice etc.

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE

Antidepresivele heterociclice: **1. sunt contraindicate în:** - glaucom cu unghi închis; - retenție urinară; - asociere cu IMAO şi medicamentele ce se metabolizează în ficat; **2.se prescriu cu precauție în:** - glaucom cu unghi deschis; - adenom de prostată; - boli cardiace organice; - vârsta înaintată; - instabilitate a presiunii arteriale, hipotensiune arterială; - dereglări de conductibilitate; - insuficiență hepatică; insuficiență renală; - epilepsie; - la diabetici; - trimestrul I al graviditătii.	**IMAO sunt contraindicați sau necesită precauție în:** - depresiile cu excitație sau agitație; - vârsta înaintată; - ateroscleroza avansată; - accidentele cerebro-vasculare; - hipertensiunea arterială; - afecțiunile hepatice; - asocierea cu unele medicamente (simpatomimetice, rezerpină, levodopa, antidepresivele heterociclice, anestezicele generale, hipnoticele, sedativele, alcoolul, petidina şi alte opioide, anticolinergicele etc.) şi produsele ce conțin tiramină (brânzeturi, cafea, vin roşu, bere, mezeluri afumate etc.)

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIDEPRESIVELOR

Reacțiile adverse	***Manifestările***
Caracteristici generale	- antidepresivele heterociclice, îndeosebi cele triciclice, provoacă relativ frecvent (circa 5%) reacții adverse; - compuşii tetra- şi biciclici sunt mai bine suportați; - în mare parte, efectele adverse sunt cauzate de acțiunile principale (antidepresivă, timeretică) sau secundare (M-colinolitică, H1-antihistaminică, alfa-adrenoliticiă, serotoninolitică, inhibarea MAO;
Centrale (antidepresivele heterociclice)	- sedare, somnolență (determinate de acțiunea antihistaminică, M-colinoblocantă şi alfa-adrenoblocantă); - dereglări ale memoriei, confuzie şi delir, îndeosebi la vârstnici (preponderent de acțiunea M-colinoblocantă); - dereglări extrapiramidale, fasciculații mioclonice, hiperreflexie, convulsii tonico-clonice şi crize epileptice (blocarea recaptării serotoninei); - dereglări dispeptice de origine centrală (dereglarea recaptării serotoninei); - psihoză delirantă, manie, agravarea comportamentului maniacal (inhibarea recaptării noradrenalinei); - la tratamentul de durată se poate instala toleranță (obişnuință) şi dependență medicamentoasă; - toleranța interesează preponderent efectele anticolinergice, alfa-adrenolitice, vomitiv, dar nu antidepresiv; - la utilizarea de durată în doze mari a antidepresivelor heterociclice se poate dezvolta dependență medicamentoasă cu sindromul de lipsă la suspendarea bruscă a tratamentului (se recomandă de a se efectua treptat, timp de câteva săptămâni).
Periferice (antidepresivele heterociclice)	- colinolitice (uscăciune în gură, constipație, hipomotilitate intestinală, retenție urinară etc.); - cardio-vasculare (tahicardie, palpitații, aritmii, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, aplatizarea sau inversarea undei T, prelungirea intervalelor PR, QRS, QT); - digestive (greață, vomă, icter, hepatită, diaree, colici etc.); - hematologice (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie); - alergice (urticarie, dermatovasculită etc); - dereglări endocrine şi a funcțiilor glandelor sexuale (dereglări ale ejaculării, micşorarea libidoului, priapism), cauzate, probabil, de inhibarea recaptării serotoninei şi noradrenalinei, blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor; - diverse (fenomenul rebound, creşterea masei corporale, dereglări endocrine şi a funcțiilor sexuale etc).
IMAO	- cu acțiune ireversibilă provoacă frecvent reacții adverse, din care cauză utilizarea lor este practic suspendată; - datorită acțiunii timeretice (activatoare) ele pot produce insomnie, hiperexcitabilitate, agitație, anxietate, iar uneori – inversia dispoziției afective cu fenomen de hipomanie, stare confuzivă, risc suicidal (îndeosebi, la începutul tratamentului); - reacții adverse vegetative: uscăciune în gură, hipotensiune arterială până la colaps (efect paradoxal), hipertensiune arterială (prin creşterea concentrației în plasmă a noradrenalinei, adrenalinei şi potențarea efectelor simpatomimeticelor), reacții tiraminice cu crize hipertensive (după brânzeturi, cafea, vin roşu, bere, boboase, mezeluri afumate etc.); - se mai pot semnala efecte secundare neurologice (polinevrită cauzată de deficit de piridoxină, cefalee), dereglări sexuale, creştere sau pierdere ponderală, afecțiuni hepatice (preponderent la IMAO cu acțiune ireversibilă); - antidepresivele IMAO cu acțiune reversibilă sunt suportate mai bine, cu reacții adverse centrale şi vegetative cu o incidență şi importanță mai mică.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIDEPRESIVELOR

Preparatul	*Sedare, somno-lență*	*Excita-ție*	*Efecte atropi-nice*	*Hipotensiu-ne ortostatică*	*Cardio-toxici-tate*	*Dereg-lări sexuale*	*Creşterea masei corporale*
Amitriptilina	**+++**	0	+++	+++	++	++	++++
Imipramina	**++**	0/+	++	++	++	++	+++
Dezipramina	**+**	0	+	+	++		+
Clomipramina	**+**	0	+	+	+		
Nortriptilina	**++**	0	++	+	++	+	++
Trimipramina	**+++**	0	+++	++	++		
Protriptilina	**+**	++	++	+	++		
Maprotilina	**++**	0/+	++	++	++	+	+++
Mianserina	**++**	0	+	0	0	+	++
Fluoxetina	**++**	0	++	++	++	+++	0
Fluvoxamina	0/+	0/+	+	0	0		
Amoxapina	**++**	0	+	++	+		
Trazodona	**+++**	0	0	++	++		
Sertralina	0/**+**	0/+	0/+	0	0	+++	0
Amfebupra-mona	0	++	0	0	+		
Moclobemida	0	++	0	+	0	0	+
Doxepina	+++	0	+++	+++	++	+	++
Fenelzina	+	+	+	+++	0/-		
Paroxetina	0/+	0/+	0	+/-	+		
Nialamida	**++**	**++++**	**++**	**+++**	0	**+**	0

Notă:
++++ – frecvent; +++ – uneori; ++ – rar; + – f.rar; 0 – nu provoacă.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ANTIDEPRESIVE

Simptomele	**Tratamentul**
- fenomene de excitație	neuroleptice
- tulburări motorii extrapiramidale	
- convulsii clonice	diazepam i/v
- aritmii şi tulburări de conducere cardiacă	lidocaină, propranolol, fenitoină
- hipertensiune arterială	fentolamină, ganglioplegice
- paralizia intestinului şi vezicii urinare şi alte efecte colinolitice	anticolinesterazice (galantamină, neostigmină, ezerină)
- febră	
- acidoză metabolică, hipokaliemie	bicarbonat de sodiu; clorură de potasiu
- comă cu deprimare respiratorie, chiar apnee, colaps, hipotermie	analeptce (niketamidă etc) măsări de reanimare.

FARMACOCINETICA ANTIDEPRESIVELOR CICLICE

Parametrii	*Particularitățile farmacocinetice*
1	**2**
Absorbția	- antidepresivele ciclice, ca substanțe lipofile, de regulă, se absorb bine din tubul digestiv, îndeosebi intestinul subțire. Însă acest proces poate fi lent şi incomplet la preparatele cu efect anticolinergic prin reducerea peristaltismului; - concentrația maximă se atinge peste 2-8 ore, dar poate fi chiar peste 12 ore, şi nu corelează cu efectul clinic. Efectul sedativ, de exemplu, se manifestă peste câteva ore – câteva zile, iar cel antidepresiv – câteva săptămâni (7-28 zile). Aprecierea efectului antidepresiv se efectuează nu mai devreme decât 4-6 săptămâni.
Distribuția	- antidepresivele ciclice se cuplează intens cu proteinele plasmatice (85-95%) şi tisulare. Preparatele pot concura cu alte remedii pentru proteinele plasmatice; - Vd este de 10-50l/kg, fapt ce explică aflarea preponderentă în țesuturi; - nivelul concentrației plasmatice este important şi pentru apariția efectelor adverse. Cele terapeutice oscilează între 50-300ng/ml, iar cele toxice – peste 1μg/ml, iar uneori de 2 ori mai mici. Însă instabilitatea parametrilor farmacocinetici, cauzată de particularitățile genetice individuale, nu permite stabilirea unei corelații strânse între nivelul plasmatic şi efectul antidepresiv. Această corelație este adecvată doar pentru efectul anticolinergic, deci şi determinarea nivelului plasmatic nu este atât de importantă în vederea tratamentului şi controlului după supradozare.
Metabolismul	- antidepresivele ciclice se supun unui intens proces de metabolizare presistemică în ficat, prin ce se explică nivelul scăzut al biodisponibilității; - metabolismul majorității antidepresivelor depinde de activitatea enzimelor microzomiale hepatice şi respectiv a izoformelor citocromului P-450; - o parte considerabilă se inactivează cu participarea CYPIA2, iar unele preparate – prin intermediul CYP IIC19 (imipramina, citalopram etc.), CYP IID6 (paroxetina, trazodona, mirtazapina şi unele triciclice), CYP IIIA3 şi IIIA4 (unele triciclice şi inhibitorii recaptării serotoninei). Biotransformarea are loc în câteva etape: I. inițial, are loc demetilarea (CYP IIIA3 şi IIIA4) lanțului lateral cu formarea de metaboliți monometilați activi (imipramină → dezipramină; amitriptilină → nortriptilină; doxepina → nordoxepină); II. apoi – hidroxilarea (CYP IA2, CYP IID6) inelului, cu pierderea, într-o anumită măsură, a activității farmacologice. Acest proces este reglat de activitatea enzimelor hepatice, precum şi de factorii genetici; III. conjugarea metaboliților intermediari cu acidul glucuronic şi excreția lor: - antidepresivele înşişi pot inhiba activitatea izoformelor citocromului P-450 cu diminuarea metabolismului altor preparate; - fluvoxamina poate diminua activitatea CYP IA2, CYP IIC9, CYP IIC19, CYP IIIA3 şi IIIA4, fluoxetina – CYP IIC9 şi CYP IID6, paroxetina şi sertralina – CYP IID6; - metaboliții activi pot avea proprietăți farmacocinetice diferite față de predecesorii săi; - metabolismul antidepresivelor triciclice este sporit la copii şi redus la pacienții peste 60 ani (din care cauză pot fi mai manifeste efectele anticolinergice, îndeosebi constipația, retenția urinară); - este destul de importantă influența remediilor ce induc enzimele hepatice. Fumatul, alcoolul şi barbituricele duc la diminuarea nivelului antidepresivelor în ser, pe când inhibitorii enzimatici (neurolepticele, anticoncepţionalele orale şi alți steroizi) cresc nivelul lor, măresc $T_{0,5}$ şi riscul reacțiilor adverse; - inactivarea şi eliminarea completă a antidepresivelor triciclice are loc timp de câteva zile;

1	2
	- $T_{0,5}$ al preparatelor inițiale variază de la 20 la 160 ore, iar cel al metaboliților N-demetilați este de cel puțin de 2 ori mai mare. De aceea, majoritatea preparatelor se inactivează şi se elimină timp de o săptămână după întreruperea administrării (în afară de preparatele de lungă durată a protriptilinei şi fluoxetinei în regimul normal de dozare); - durata comparativ mare a $T_{0,5}$ şi indicele terapeutic mare permit de a trece treptat de la administrarea fracționată la o priză pe zi, de obicei seara.
Elimina-rea	- antidepresivele ciclice se excretă preponderent prin urină (70%) sub formă de produse metabolice neactive şi, parțial, prin bilă şi intestin (30%); - nemodificat se elimină doar circa 5%, ceea ce nu impune corecția dozelor în insuficiența renală; - preparatele se dializează slab, din cauza cuplării intense cu proteinele şi Vd mare; - se pot elimina şi prin laptele matern, circa 1% din doza administrată de mamă, dar nu e clară semnificația clinică; - în caz de ciroză hepatică se reduce clearance-ul antidepresivelor, cu riscul creşterii efectului inhibitor asupra SNC.

DOZELE ANTIDEPRESIVELOR RECOMANDATE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Preparatul	*Doza inițială (mg/zi)*	*Doza medie (mg/zi)*	*Doza de întreținere (mg/zi)*	*Diapazonul dozelor (mg/zi)*
Amitriptilină	25-50	100-250	50-100	25-300
Imipramină	25-75	100-200	50-100	25-300
Trimipramină	25-75	75-200	50-100	25-300
Desipramină	25-75	100-200	50-100	25-300
Clomipramină	25-75	100-200	50100	25-300
Nortriptilină	30-100	75-150	25-100	25-300
Doxepină	25-75	100-200	50-100	25-300
Amoxapină	25-100	200-300	5-100	50-600
Maprotilină	25-75	100-150	50-100	25-225
Protriptilină		15-40		10.60
Trazodonă		150-200		50-600
Nefazodonă		200-400		100-600
Fluoxetină		20-40		5-80
Fluvoxamină		100-200		50-300
Citalopram		20-40		10-60
Venlafaxină		75-225		25-375
Paroxetină		20-40		10-50
Sertralină		100-150		50-200
Mirtazapină		15-45		7,5-45
Amfebutamonă		200-300		150-450
Fenelzină		30-60		15-90
Tranilcipromină		20-30		10-60

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI ANTIDEPRESIVELOR

Preparatul	*Biodisponibilitatea (%)*	*Cuplarea cu proteinele(%)*	*Vd(l/kg)*	*Metaboliți activi*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Amitriptilina	31-61	82-96	5-10	da	20-75
Imipramina	29-77	76-95	15-30	da	9-24
Clomipramina	500-0	97-98	12-17	da	22-84
Dezipramina	60-70	73-90	22-59	?	14-62
Nortriptilina	32-79	93-95	21-57	da	18-93
Protriptilina	77-93	90-95	19-57	?	54-198
Doxepina	13-45	?	9-33	da	8-24
Fluoxetina	70	94	12-47	da	24-96
Maprotilina	66-75	98	15-28	da	21-52
Mianserina	20	90	Mare	da	32
Paroxetina	50	95	88-31	nu	24
Sertralina		98	20	da	22-36
Fluvoxamina	Mică	80	mare	da	13-22

PRINCIPIILE DE SELECTARE ŞI DOZARE ALE ANTIDEPRESIVELOR

Principiile de selectare	*Principiile de dozare*
- la inițierea unei terapii antidepresive este necesar de a stabili un diagnostic corect şi de a elabora măsurile terapeutice; - În cazul unui episod depresiv major, cu simptomatică acută, este necesar de a jugula rapid simptomele depresiei în scopul micşorării suferințelor bolnavului şi preîntâmpinării suicidului; - în continuare, se înlătură simptomatica depresivă, cu stabilizarea stării, restabilirea adaptației psihologice, sociale şi de muncă, cu atingerea remisiei şi preîntâmpinarea sau micşorarea riscului recăderilor; - se elucidează nivelul psihopatologic al afecțiunii activității psihice, cu selectarea antidepresivelor ce pot influența asupra unor modificări ale afectului, mai mult sau mai puțin marcate; - convențional, se deosebesc: antidepresive „majore" – amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina etc. (sunt eficiente în afecte marcate, endogene) şi antidepresive „minore" – pipofezina, desipramina, tranilcipromina, mianserina, trazodona, viloxazina etc. (sunt eficiente în depresii cu afecte mai puțin marcate – neurologice, somatogene etc.); - în simptomatologia depresiei este necesar de a evidenția sindromul psihopatologic principal pentru o selectare mai adecvată a antidepresivelor; - în cazul depresiei agitate (cu excitație, agitație psihomotorie etc.), se vor prescrie antidepresivele sedative; - în depresia inhibată (astenie psihomotorie) de primă intenție vor fi antidepresivele timeretice (activatoare); - depresiile însoțite de anxietate, frică, nelinişte vor beneficia de antidepresive anxiolitice;	- o problemă importantă în efectuarea terapiei antidepresive o constituie ajustarea dozelor eficiente. - aceasta depinde de: gravitatea stării; particularitățile individuale ale reactivității organismului, stadiul dezvoltării fazei depresive; - la etapele inițiale ale dezvoltării depresiei pot fi folosite doze mici şi medii de antidepresive; - în faza acută a maladiei e necesar de întreprins o terapie timoanaleptică activă, cu creşterea rapidă a dozelor până la cele adecvate şi chiar administrarea parenterală a preparatelor; - pentru antidepresivele triciclice, terapia se începe în condiții de ambulator cu doze de 10-75 mg/zi şi 100 mg/zi în staționar, cu creşterea dozelor cu 25 mg (după necesitate, la intervale de 2-4 zile, până se atinge 150 mg/zi). În cazul protriptilinei, care are o potență mai mare se folosesc doze mai mici; - pentru unele antidepresive e cunoscută „fereastra terapeutică" pentru nivelul preparatului sau metaboliților activi şi atingerea pragului minimal; - la nevoie, tratamentul de atac se poate face şi pe cale parenterală cu doze de 75 mg/zi intravenos şi 150-200 mg/zi intramuscular, în 3-4 injecții (se începe cu doze mici, care se cresc progresiv în 2-3 zile); - e necesar de reținut că administrarea parenterală nu are avantaje față de cea internă; - pentru antidepresivele ce inhibă recaptarea serotoninei dozele inițiale sunt standarde, fixate pentru tot parcursul tratamentului (nu se modifică chiar şi la efectuarea terapiei profilactice); - la selectarea dozelor acestora e necesar de ținut cont de reacțiile adverse: greața în prima săptămână sau somnolența după concentrația stabilă (peste 2-3 săptămâni);

- în depresiile neclare, polimorfe, mixte cu stări instabile pot fi de elecție antidepresivele echilibrante (psihomotor stabilizatoare);
- eficacitatea tratamentului antidepresiv va fi cu atât mai mare, cu cât mai monomorfă este structura depresiei;
- la asocierea altor simptome psihopatologice (neurotic, psihopatic, delirios, organic, procesual etc.), ce conferă polimorfism depresiei, eficacitatea terapiei scade.

Analiza structurii sindromului depresiv cu evidențierea afectului principal (agitație, apatie) sau altei simptomatici de bază (depersonalizare, ipocondrică, obsesivă-fobică, somato-vegetativă, paranoidă, astenică etc.) va permite o selectare şi mai precisă a pre-paratului în dependență de spectrul antidepresiv:

- în stări asteno-depresive cu simptomatologie somato-neurologică marcată se recomandă antidepresivele echilibrante cu prevalarea proprietăților stimulante şi vegetostabilizatoare – maprotilină, pirlindol, moclobemidă etc., precum şi mianserină (cu efect sedativ moderat);
- în depresii cu insomnie marcată – antidepresive cu efect sedativ şi hipnotic – amitriptilină, doxepină, trimipramină etc.;
- în depresii cu simptomatică obsesivă-fobică – antidepresivele cu influență selectivă asupra recaptării serotoninei – fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram, clomipramină;
- în depresii psihotice, delirioase, paranoide – timoleptice cu efect sedativ puternic – amitriptilină, amoxapină, trimipramină, doxepină, mianserină etc. în asociere cu neurolepticele;
- în depresii mixte – antidepresive atipice (tetra-, bi- şi monociclice) cu suplimentarea normotimicelor (litiului, carbamazepinei etc.);
- în depresii atipice (cu dispoziție cu caracter distimic, prevalarea dereglărilor agitaționale, inclusiv panice, simptomatică somatoformă, ipocondrică şi obsesivă-fobică etc.) – antidepresivele cu influență selectivă asupra recaptării serotoninei (fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram, clomipramină) şi IMAO;
- în depresii amnestice – clomipramină, maprotilină etc.;
- în depresii agitate cu:

a) nelinişte psihotică sau neurotică (ce pot duce la simptomatică obsesivă sau panică) – clomipramină, antidepresivele cu influență selectivă asupra recaptării serotoninei (fluoxetină, trazodonă, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram), precum şi benzodiazepinele;

b) nelinişte care marchează hipotimiile şi tristețea – antidepresivele sedative (amitriptilină, trimipramină, doxepină etc.);

- efectul terapeutic deseori se dezvoltă mai treptat, ca la antidepresivele triciclice, de aceea nu se recomandă de modificat doza timp de 4-8 săptămâni;
- IMAO se administrează intern, începând cu doze mici care se cresc progresiv, ajungând în 4-5 zile la doza utilă obişnuită. Tratamentul se continuă timp de câteva luni, după care se încearcă reducerea treptată a dozelor la un interval de 10 zile;
- efectul clinic al antidepresivelor se dezvoltă peste 2-3 săptămâni de la utilizarea dozelor adecvate (sau 6-8 săptămâni de la inițierea tratmentului);
- la începutul terapiei, dozele se subdivizează, de obicei, în 2-3 prize, apoi sunt suficiente 1-2 prize, în dependență de perioada de înjumătățire;
- administrarea dozelor se face în dependență de apartenența de grup: pentru cele sedative – seara, iar cele activatoare – în prima jumătate a zilei;
- în depresiile endogene, în condiții de staționar se folosesc doze în diapazonul de la medii la maxime, iar în ambulator şi practica medicului de familie sunt suficiente, de obicei, doze mai mici;
- se consideră că eficacitatea terapiei cu antidepresive depinde de respectarea ritmurilor nictemerale. Astfel, în ritmul nictemeral tipic, doza maximă se indică dimineața, nemijlocit după trezire;
- utilizarea diferențiată a antidepresivelor triciclice în timp diferit (imipramina – dimineața, amitriptilina – seara), în conformitate cu varianta sindromului (agitativ sau melancolic) exercită efect rapid (la a 8-10 zi) la majoritatea pacienților cu depresie endogenă;
- la ajustarea dozelor e necesar de respectat principiul „suficienței minime";
- în caz de absență a efectului timp de 2 săptămâni, e necesar de a ne conduce de principiul terapiei intensive, cu creşterea bruscă a dozelor până la doze maxime, trecerea la administrarea parenterală, îndeosebi prin perfuzie lentă, precum şi la utilizarea terapiei combinate;
- în acelaşi timp, modificările în structura depresiei sunt greu de determinat în cazul substituirii frecvente a antidepresivelor sau utilizarea combinațiilor. Din această cauză politerapia trebuie exclusă, dacă nu sunt indicațiile respective;
- în cazul absenței efectului timp de 3-4 săptămâni, se recomandă de a trece la alt antidepresiv, mai bine cu altă structură şi mecanism de acțiune;
- o problemă dificilă constituie întreruperea terapiei. În caz de depresii bipolare, durata tratamentului activ este de 3-4 luni, cu suplimentarea normotimicelor. În depresiile unipolare, după atingerea efectului clinic, tratamentul activ se efectuează încă 6-9 luni, apoi se reduce treptat;
- în orice situație suspendarea antidepresivului se face treptat, lent micşorând doza şi, uneori, cu administrarea lui de 2-3 ori pe săptămână;

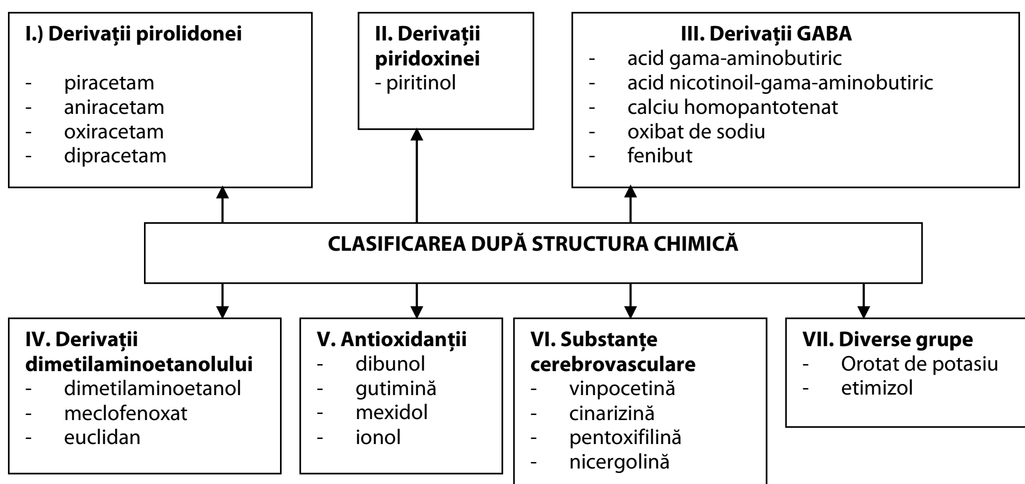
- în depresii cu suicid – terapie timoanaleptică intensivă (doze mari, inclusiv parenteral) cu antidepresive sedative (cele timeretice, activatoare pot contribui la realizarea suicidului). Terapia antidepresivă poate necesita mai multe etape: - în prima etapă se efectuează jugularea manifestărilor până la atingerea remisiei (durata ei constituie 6-12 săptămâni); - în a doua etapă – terapia stabilizatoare sau definitivă; - se continuă administrarea antidepresivului eficace din momentul atingerii remisiei până la terminarea spontană a fazei. Durata ei variază şi depinde de caracterul maladiei: în cele unipolare – 5-9 luni, în cele bipolare – 3-4 luni; - -în a treia etapă – terapia profilactică (de întreținere), care se reduce la preîntâmpinarea dezvoltării noilor episoade cu caracter fazic. Ea depinde de particularitățile evoluției spontane şi e determinată de frecvența fazelor şi polaritatea episoadelor. În depresia unipolară, de regulă, se folosesc doze mici de antidepresive sau carbamazepină, în bipolare – preparate de litiu, carbamazepină sau valproați. Terapia profilactică se poate efectua timp îndelungat, nedeterminat, dar nu mai puțin de un an, ca să poată fi apreciată eficacitatea ei.	- în cazul sistării bruşte a preparatului, la circa 20-50% din pacienți, se poate dezvolta „sindromul de suspendare” cu simptomatică vegetativă gravă sau inversia afectului. Acest sindrom este cauzat de dezvoltarea temporară a hipersensibilității receptorilor colinergici şi se manifestă prin acuze somatice multiple: gastro-intestinale (greață, vomă, anorexie), oscilații ale tonusului vascular, amețeli, sudorație, dereglări de somn cu vise cu coşmar, agitație psihomotorie, frică etc. Se consideră că antidepresivele serotoninice noi sunt lipsite de efecte colinolitice şi provoacă rar sindromul de suspendare**,** din care cauză sunt indicate pentru efectuarea terapiei profilactice; - respectarea regimului de dozare este destul de importantă în efectuarea terapiei stabilizatoare şi profilactice; - în afară de micşorarea eficacității terapiei, nerespectarea regimului poate duce la erori în elecția metodelor ulterioare de tratament; - un şir de factori pot contribui la nerespectarea regimului de dozare, printre care: absența încrederii, înțelegerii şi contactului cu medicul curant, particularitățile individuale ale pacientului (aprecierea critică a stării, caracterul temporar al simptomelor, refuzul ajutorului medical etc.), competența medicului; - pentru a evita aceste inconveniente, e necesar ca bolnavului şi/sau persoanei apropiate să i se dea explicații (chiar şi în scris) referitoare la: denumirea preparatului, necesitatea administrării sistematice pentru tratament sau jugularea simptomelor, când şi cum de folosit medicamentul, inclusiv şi față de hrană, cum de determinat eficacitatea terapiei şi ce e de făcut în caz de neeficacitate, durata tratamentului, ce de întreprins în caz de neadministrarea dozei, reacțiile adverse posibile şi ce e de făcut la apariția lor; precauțiile pentru administrare, influența asupra capacității de muncă, conducerea automobilului, asocierea cu alcoolul şi alte medicamente etc.

NOOTROPELE (NEUROTONICE)

Preparate din diverse grupe ca structură, mecanism şi loc de acţiune, care exercită o influenţă benefică asupra metabolismului neuronal, activează procesele integrative în creier ce ţin de memorie şi instruire, cresc rezistenţa SNC la acţiunea factorilor nefavorabili de diversă geneză

CLASIFICAREA

I. Nootropele propriu-zise	**Preparatele cu influenţă benefică asupra metabolismului cerebral**
A**. Derivaţii de pirolidonă** (racemaţii): I generaţie – piracetam (nootropil, nestim,); II generaţie – aniracetam, oxiracetam, pramiracetam, nefiracetam, etiracetam, lupracetam, rolziracetam, dipracetam, detiracetam, izacetam, nebracetam; B. **Derivaţii de piridoxină** – piritinol (piriditol, encefabol, enerbol), biotredin; C. **Derivaţii de dimetilaminoetanol** – meclofenoxat, deanol aceglumat, centrofenoxin; D. **Derivaţii GABA** – acid gama-aminobutiric (aminalon), acid nicotinoil gama-aminobutiric (picamilon), acid gama-aminofenilbutiric (fenibut), acid hopantenic (pantogam), calciu homopantotenat, E. **Preparatele cerebrovasoactive** – a) alcaloizii din Vinca minor – vinpocetină (cavinton), vincamină, vincapan; b) derivaţii xantinici - pentoxifilină, xantinol nicotinat; c) antagoniştii de calciu – cinarizină (stugeron), flunarizină, nimodipină; F. **Preparatele combinate** - fezam (piracetam + cinarizină), - orocetam (piracetam + acid orotic), - tiocetam (piracetam + tiotriazolin), - vinotropil (piracetam+vinpocetina), - diapiram (piracetam +diazepam), - apic, olatropil etc. **G. Antioxidanţii** - dibunol, gutimină, mexidol, ionol	**A.Derivaţii de aminoacizi** – glicină, acid glutamic; **B. Derivaţii de acid gama-oxibutiric** – oxibutirat de natriu; **C. Derivaţii de triptamină** – melatonină (melaxen, melaton) **D.Nueropeptidele** – cerebrolizină, cerebramină, cortexină, cerebrolecitină, lipocerebrină, solcoseril, noopent; **E. Colinomimeticele cu acţiune centrală** – colină alfoscerat; **F. Derivaţii de mercaptobenzimidazol** – etiltiobenzimidazol (bemitil); **G. Preparatele din Gingo Biloba** – bilobil, memoplant, tanacan, gingobil; **H. Preparatele tonizante şi adaptogene** – ginseng, leuzea, rodiolă, eleuterococ etc.



FARMACOLOGIA NOOTROPELOR

Parametrii	***Caracterizarea***
Mecanismul de acțiune	- intensifică procesele energetice şi plastice în creier prin: a) stimularea utilizării glucozei; b) creşterea sintezei de ATP, ARN, proteine, fosfolipide; c) intensificarea proceselor respiratorii în mitocondrii. - influențează benefic asupra membranelor celulare şi nucleare, aparatului lizozomal, mitocondriilor, ribozomilor; - creşte tonusul şi activitatea funcțională a structurilor şi centrilor nervoşi (scoarței,sistemului limbic, trunchiului); - blochează acțiunea componentelor proagregante ale trombocitelor; - produc vasodilatație cerebrală.
Efectele	♦ **Restabilirea funcțiilor asociative şi integrative superioare, manifestate prin:** - concentrația atenției; - ameliorarea procesului de învățare şi memorizare; - micşorarea numărului de greşeli şi timpului la rezolvarea problemelor; - accelerarea şi facilitarea transferului informației în memoria de lungă durată. ♦ **Majorarea tonusului şi activității funcționale:** - restabilirea interesului față de mediul ambiant, optimismului, încrederii în sine; - majorarea tonusului general la bătrâni, la bolnavii cu neuroze şi la persoanele cu supraoboseală, dezadaptare. ♦ **Creşterea rezistenței SNC şi organismului la diferite agresiuni (hipoxie, hiper-sau hipotermie etc).** ♦ **Accelerarea proceselor reabilitării funcționale şi reparative după traume, neuroinfecții, intoxicații, ischemii cerebrale.** ♦ **Acțiunea antistres şi pofilaxia dereglărilor posibile.** ♦ **Ameliorarea circulației cerebrale.** ♦ **Efectul antiagregant**.
Indicațiile	- diferite stări ale insuficienței cerebrovasculare cronice de origine organică şi funcțională; - encefalopatii şi stări cerebroastenice de diferită geneză (traumatică, vasculară, toxică etc.); - în geriatrie- în tratamentul deficitului de memorie şi atenție, în dereglările de comportament, în perioada de reabilitare; - în pediatrie-tulburări de comportament şi adaptare la mediu,în retenția dezvoltării psihomotorii,în tratamentul maladiilor neurologice şi psihice, afecțiunilor creierului la nou-născuți după traume, hipoxie; enureză nocturnă; - tulburări cauzate de alcoolism; - migrenă, cefalee rebelă, ameţeli, nevralgia trigemenului, sindromul radicular dureros; - în unele stări acute: dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictus ischemic, traume, meningite; - comă traumatică şi toxică, delirium tremens; - cu scop profilactic în stările de stres.
Contraindi-cațiile şi precauțiile	- afecțiuni renale şi/sau hepatice grave; - dereglări ale hematopoezei; - maladii sistemice ale țesutului congunctiv; - psihoze endogene cu nelinişte şi agitații; - miastenia gravis; - dermatoze severe; - graviditate, lactație; - sensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	- nervozitate, excitație, iritabilitate, nelinişte, tremor; - tulburări de somn (insomnii sau somnolență); - dereglări gastrointestinale (greață, vomă, constipație sau diaree) şi hepatice (majorarea tranzitorie a transaminazelor); - reacții alergice cutanate şi pe mucoase; - dereglări ale hematopoezei (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie).

FARMACOCINETICA NOOTROPELOR

Preparatele	*Particularitățile*
Piracetam	- absorbție rapidă, indiferent de modul de administrare; - concentrația maximă în ser peste o oră; - practic nu se cuplează cu proteinele; - se distribuie uniform în organism cu concentraţii mai mari în creier, miocard, ficat, rinichi, plămâni; - tropism specific faţă de creier (îndeosebi- scoarţă, hipocamp, nucleul caudat, cerebel) cu o concentrație maximă peste 2-3 ore; - practic nu se metabolizează; - 90% se elimină sub formă neschimbată prin urină şi doar 1-2% se determină în scaun; - $T_{0,5}$ în ser – 4,5 ore, în creier- 7,5 ore, eliminarea deplină în 30 ore; - Vd – 0,64 l/kg; - Cl renal – 86 ml/min.
Piritinol	- se absoarbe rapid din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 76-93%; - concentrația maximă în ser peste 30-60 min; - se cuplează 20-40% cu proteinele plasmatice; - penetrează bariera hematoencefalică, placenta, iar în lapte se determină în cantităţi neînsemnate; - se metabolizează rapid, cu formarea de metaboliți activi care se acumulează preponderent în substanța cenuşie; - se elimină preponderent prin urină sub formă de metaboliţi şi 5% prin scaun; - $T_{0,5}$ – 2,5 ore, cu o eliminare timp de 24 ore a circa 74 % din doză.
Acid gama-aminobutiric	- se absoarbe bine din tubul digestiv; - concentrația maximă în plasmă peste - prin bariera hematoencefalică penetrează doar 2 % din doză; - se acumulează selectiv în sectoarele afectate de procesul patologic; - se supune metabolizării cu formarea de acid succinic, care este utilizat în ciclul Krebs cu eliminarea unei cantităţi considerabile de energie.
Acid nicotinoil-gama-aminobutiric	- se absoarbe din tubul digestiv indiferent de administrarea hranei; - la injectarea subcutană, peste 30 min. se depistează în creier; - penetrează bariera hematoencefalică cu o corelație directă dintre concentrația în ser şi creier; - nu se depistează metabolizarea vădită în acizii gama-aminobutiric şi nicotinic, inclusiv şi în SNC; - se elimină sub formă neschimbată prin urină.

INDICAȚIILE ŞI POSOLOGIA NOOTROPELOR

Preparatul	*Indicațiile*	*Regimul de dozare*
1	2	3
Piracetam	- diferite stări ale insuficienței cerebrale organice şi funcționale, îndeosebi de origine hipoxică; - encefalopatii şi stări cerebroastenice de diferită geneză (traumatică, ischemică, vasculară, toxică, etc); - tulburări cauzate de alcoolism (sindromul de abstinență, psihoze, delir, dereglări intelectuale); - în geriatrie- în tratamentul deficitului de memorie şi atenție, diverse variante ale demenției senile, dereglări de comportament în boala Altgheimer); - în pediatrie – tulburări de comportament şi adaptare la mediul familial şi şcolar; în sechelele psihoafective ale encefalopatiilor; în stările de întârziere a dezvoltării psihomotorii; tratamentul maladiilor neurologice (meningoencefalite, encefalomielite, traume cerebrale, sindrom hidrocefalic) şi psihice (oligofrenie etc); tratamentul afecțiunilor creierului la nou-născuți provocate de traume, hipoxie; enureză nocturnă; - migrenă, cefalee rebela; amețeli, nevralgia trigemenului, sindromul radicular dureros; - în unele stări acute: dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictus ischemic, traume, meningite, comă traumatică şi toxică, delirium tremens etc; - ca adjuvant în tratamentul anemiilor drepanocitare (cu hematii falciforme); - cu scop profilactic în situațiile de stres.	Se poate administra intern, intramuscular şi intravenos. Dacă situația permite este preferabilă ingerarea orală. La injectarea i/v (prin bolus lent sau perfuzie) se recurge în stările clinice grave şi/sau starea pacientului gravă. Dozele nictemerale variază de la 30 la 60 mg/kg, subdivizate în 2 sau chiar 3-4 prize. În situațiile acute, grave- i/v lent sau perfuzie câte 3 g/zi, iar la nevoie- până la 12 g/zi. Dozele de întreținere- 2,4 g. Durata curei nu mai puțin de 3 săptămâni în stările comatoase, traume cerebrale etc. I/m se administrează câte 1 g de 3 ori/zi. Tratamentul cronic poate fi început cu doze medii de 1,2-2,4 g/zi, iar în primele zile- chiar 4,8 g/24 ore, continuând cu doze de 0,8 g de 3 ori /zi cel puțin 4-6 săptămâni, deoarece efectul evoluează lent. La copii- oral câte 50 mg/kg/zi, fără a depăşi 400 mg de 3 ori/zi. În cazul corecției învățăturii se indică câte 3,3 g/zi (8 ml sol.20% sau 5 ml sol 33% de 2 ori/zi, înainte de dejun şi cină) în timpul anului şcolar. În situațiile acute (edem cerebral, meningoencefalite etc)- perfuzie i/v a câte 5-10 ml sol.20% în 100-150 ml glucoză 5% timp de 10 zile. În cazul tratamentului de plan i/m câte 3-4 ml sol. 20 % 10-20 injecții. Durata curelor de la 3-4 săptămâni la 2-6 luni. Se pot efectua în cazul tratamentului de durată câte 10 injecții a 5 ml sol.20% peste o zi, apoi intern câte 0,4 de 2-3 ori/zi încă 1-2 luni. La pacienții cu insuficiență renală dozele se micşorează cu ½ dacă clearanceul creatininei constituie 60-40 ml/min, şi cu 3/4 dacă acesta constituie 40-20 ml/min.

1	2	3
Piritinol	- tratamentul demenției de origine organică (degenerativă, vasculară sau mixtă) la prezența a astfel de simptome ca dereglări de memorie, gândire, concentrare a atenției, surmenaj; - encefalopatie postraumatică; - stări după accidente vasculare, encefalite, intoxicații; - în caz de instabilitate psihică şi psihomotorie, tulburări de comportament, întârziere psihomotorie la copii; - uneori în poliartrită reumatoidă (însă efectul este lent şi se manifestă prin întârzierea evoluției bolii); - insuficiența cerebrovasculară cronică.	Se dozează individual, în dependență de gravitatea maladiei şi reacția pacientului la tratament. Doza medie pentru adulți- 200 mg 3 ori/zi (2 dragee sau 10 ml sirop (2 linguri) 3 ori/zi) şi 50-200 mg/zi la copii (după vârsta) cel puțin timp de 6-7 săptămâni (efectul evoluează lent, după circa 2-4 sau chiar 12 săptămâni). În tratamentul complex al ictusului se indică câte 200 mg 2 ori/zi sau 100 mg 3 ori/zi. În dereglările intermitente se indică după 1-2 zile, iar în ictusul ischemic după 7-10 zile. În insuficiența cerebrovasculară cronică se indică câte 100 mg 3 ori/zi, timp de 1-2 luni. În poliartrita reumatoidă- oral, câte 600 mg/zi, timp îndelungat. În unele situații se poate administra în perfuzie intravenoasă 200-400 mg (uneori până la 1 g). În caz de tulburări de scaun sau excitație la copii nu se recomandă administrarea pe seară. Se ingerează piritinolul în timpul sau după masă cu lichid.
Acid gama-aminobutiric	- maladii vasculare ale creierului (ateroscleroză, afecțiuni vasculare în hipertensiunea arterială); - encefalopatie discirculatorie cu afectarea memoriei, atenției, vorbirii, cefalee, amețeli; - stări după ictus, insuficiență cerebrovasculară cronică şi traume cerebrale; - encefalopatie alcoolică, demenție; - profilaxia şi tratamentul cinetozelor; - la copii cu întârzierea dezvoltării şi paralizie cerebrală, fenomene reziduale ale tramei cerebrale după naştere.	Pentru adulți dozele recomandate sunt de 0,5-1,25 g de 3 ori/zi (1,5-3,75 g/24 ore). În cinetoze, cu scop curativ, se indică câte 0,5 g 3 ori /zi, iar pentru profilaxie câte 500 mg 3 ori/zi, 3 zile până la călătorie şi în aceleaşi doze nemijlocit înainte. În stările grave preparatul se întroduce prin perfuzie i/v câte 20 ml soluție 5% în 500 ml ser fiziologic a câte 25-35 picături pe minut. Intravenos, în jet, se poate administra de 2 ori/zi, în decurs de 3-4 zile. Dozele pentru copii depind de vârstă: 1-3 ani – 1-2 g/zi; 4-6 ani – 2-3 g/zi; peste 7 ani- 3 g/zi, repartizate în 3 prize. Durata curei de la 2-3 săptămâni la 6 luni. În cinetoză, la copii, se indică cu scop curativ câte 250 mg 3 ori/zi timp de 3-4 zile. Preparatul se ingerează după mese.

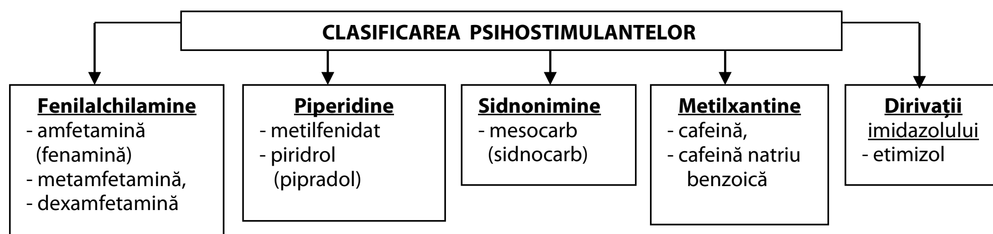
1	2	3
Acid nicotinoil gama-aminobutiric	- perioada acută şi de reabilitare după ictus; - encefalopatie discirculatorie; - traume cerebrale, neuroinfecţii; - migrenă (profilaxia şi cuparea accesului); - stări astenice cauzate de maladii neuro-psihice sau de suprasolicitare intelectuală şi fizică; - stări depresive la bătrâni, psihoze senile; - sindromul de abstinență la alcoolici; - glaucom primar cu unghi deschis pentru ameliorarea văzului după micşorarea presiunii intraoculare.	Se indică intern indiferent de administrarea hranei. În encefalopatii se injectează câte 20-50 mg 2-3 ori/zi, timp de 1-2 luni, cu repetarea curei la necesitate peste 5-6 luni. În stările astenice se prescrie câte 40-80 mg/zi, iar uneori chiar până la 200-300 mg/zi, timp de 1-1,5 luni. Stările depresive la bătrâni necesită de la 40 la 200 mg/zi, în 2-3 prize, timp de 1-1,5 luni. În sindromul de abstinență se indică câte 100-150 mg/zi, timp de 6-7 zile, iar în unele stări mai stabile - 40-60 mg/zi. Pentru cuparea acceselor de migrenă sunt folosite 100 mg la priză, iar pentru profilaxia lor- 50 mg 3 ori/zi. În glaucom se utilizează câte 50 mg 3 ori/zi.
Calciu homopantotenat	- stări astenice endogene sau organice; - dereglări neurotice; - hiperchinezii la administrarea îndelungată a neurolepticelor; **<u>La copii:</u>** - defecte şi retenție în dezvoltarea vorbirii; - oligofrenie,epilepsie (polimorfe,crize minore şi jacksoniene); - consecințele neuroinfecțiilor şi traumelor cerebrale;	La adulți sunt recomandate doze de 4-6 g/zi.La copii, cu 15-30 min înainte de masă, câte 250-500 mg 4-6 ori pe zi, timp de 3 luni.Curele se pot repeta după 3-6 luni.În cazul epilepsiei- în aceleaşi doze, 3-4 ori/zi, timp mai îndelungat.
Meclofenoxat	- accidente cerebrovasculare şi consecințele lor; - insuficiență cerebrală cu diverse manifestări; - traume cerebrale; - stări de confuzie la alcoolici; - în anesteziologie pentru înlăturarea deprimării respirației;accelerarea trezirii şi diminuarea tremorului după neuroleptanalgezie şi a contracturilor produse de ketamină.	La adulți, oral câte 0,5 g dimineața şi la prânz, pe o durată de 4-8 săptămîni. În situațiile acute în anesteziologie- i/v lent câte 1-3 g/zi.

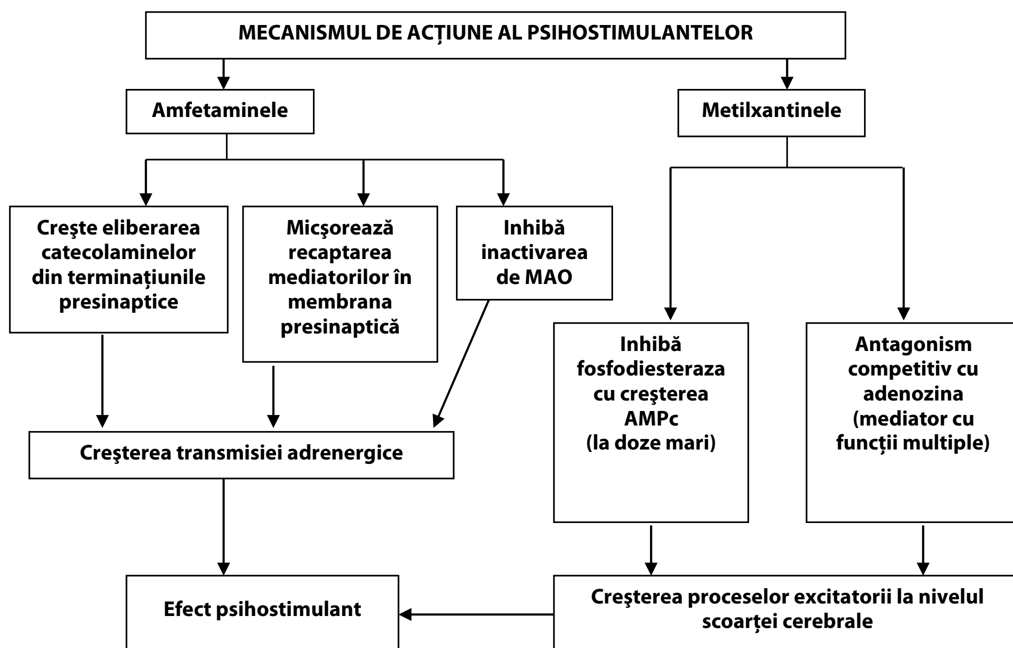
FORMELE DE LIVRARE A NOOTROPELOR

Denumirea internațională	*Sinonime*	*Forme de livrare*
Piracetam	Nootropil Piramem Oxicamid Pirabene etc.	Comprimate a 0,2 şi 0,4. Capsule a 0,4. Fiole a 5 şi 15 ml sol. 20%. Flacoane a 60 ml sol. 20% pentru perfuzie. Flacoane a 125 ml sol. 20% pentru uz intern.
Piritinol	Encefabol Enerbol Cerebol Piridinol	Drajee a 0,1. Comprimate filmate a 0,1 şi 0,2. Suspensie pentru uz intern în flacoane a 100 şi 200 ml 2%. Sirop în flacoane a 60 şi 200 ml 2%(0,1 în 5 ml). Fiole a 0,2 pulbere liofilizată.
Acid gama-aminobutiric	Aminalon Gamalon Gamaret Ganevrin	Comprimate filmate şi drajee a 0,25.
Acid nicotinoil-gama-aminobutiric	Picamilon	Comprimate a 0,02 şi 0,05 Fiole a 2ml sol. 5 şi 10%
Calciu homopantotenat	Pantogam	Comprimate a 0,25 şi 0,5 .
Meclofenoxat	Analux, Acefen Cerutil Hefergin Lucidril Centrofenoxin	Comprimate a 0,1. Flacoane a 0,25 pulbere liofilizată.

PSIHOSTIMULANTELE SAU EXCITANTELE SNC

Stimulante psihomotorii ce posedă acțiune excitantă, capabile rapid şi vădit să mobilizeze rezervele funcționale şi metabolice ale organismului, în primul rând ale SNC, să mărească performanța psihică şi fizică.





FARMACOLOGIA FENILALCHILAMINELOR, SIDNONIMINELOR ŞI PIPERIDINELOR

Efectele	- efect stimulant psihomotor intens; - creşterea performanţelor psihice şi fizice; - minimizează posibilitatea apariției stării de oboseală şi a somnului; - efecte cardiovasculare; - stimularea centrului respirator; - efect anorexigen; - efecte metabolice.
Indicațiile	- Pentru sporirea temporară a performanţei psihice (intelectuale) în cazuri extremale – o priză sau timp de 2-3-5 zile, cu odihnă deplină după lucru. - Sporirea performanţei fizice – o singură dată, când trebuie de efectuat într-un timp foarte scurt un lucru de un volum mare. - În bolile psihice şi neuroze cu simptome de adinamie, astenie, depresie (se folosesc însă mai rar ca antidepresivele) – nu mai mult de 2-3 săptămîni. - Pentru combaterea efectului psihosedativ al unor remedii anticonvulsivante, antihistaminice (mesocarb, metilfenidat). - Sindromul hiperkinetic al copiilor (sindrom cu deficit de atenție). Preparatele produc, în mod paradoxal, atenuarea stării de nelinişte şi agitație motorie. De asemenea, creşte concentrarea atenţiei, fără ameliorarea procesului de însuşire şi atenuează, cel puţin în parte, impulsivitatea şi alte tulburări de comportament. - Adjuvant în parkinsonism, mai ales la persoanele care nu suportă levodopa, reduce rigiditatea, ameliorează dispoziția, somnul (amfetamina). - Epilepsie – eficacitate proprie în „mic rău", antagonizează efectele deprimante centrale, nedorite ale antiepilepticelor majore. - Enureza nocturnă – diminuează profunzimea somnului şi creşte tonusul sfincterului vezicii urinare.
Farmacocinetica	- se absoarbe bine din intestin; - se distribuie larg, inclusiv în creier; - se metabolizează variat în ficat, mai lent ca catecolaminele; - se elimină prin urină sub formă neschimbată şi metaboliți; - eliminarea creşte la acidificarea urinei; - $T_{0,5}$ =7-14 ore pentru amfetamină, 1-2 ore – pentru metilfenidat.
Reacțiile adverse	**I. la doze obişnuite şi timp limitat de utilizare** - agitație, nelinişte; - insomnie; - ameţeli, cefalee; - tremor; - uscăciune în gură; - greață, constipație sau diaree. **II. la doze mai mari** - hipertensiune arterială; - tahicardie, aritmii; - reacții psihotice. **III. în abuzul cronic** 1) toleranță (prin tahifilaxie), ce necesită doze mai mari, cu dezvoltarea fenomenelor neurotoxice şi psihotice cronice: - hiperactivitate, iritabilitate; - parestezii, tremor; - stereotipii motorii; - tulburări pshice cu delir şi halucinații. 2) dependență medicamentoasă: - preponderent psihică; - cea fizică este minoră.
Contraindicațiile	- maladii cardiovasculare (cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială etc.); - hipertiroidism; - glaucom; - schizofrenie, psihoză maniacal depresivă; - labilitate psihică, anxietate, agitație psihomotorie; - insomnie; - predispoziție la dependență medicamentoasă; - graviditate; - insuficiență renală; - asocierea cu inhibitorii MAO.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU FENILALCHILAMINE

Tabloul clinic	*Tratamentul*
1) simptome vegetative: - hipertensiune (mai rar hipotensiune)	α-adrenoblocante
- paliditate	
- aritmii	β-adrenoblocante
- dureri anginoase	nitrați organici
- frisoane, sudorație	
2) simptome psihice: de tip paranoid.	barbiturice, neuroleptice
	grăbirea eliminării prin diureză forțată (diuretice) şi acidificarea urinei (clorură de amoniu)

FARMACOLOGIA METILXANTINELOR

Parametrii	*Caracterizarea*
Efectele	- stimulant psihomotor moderat; - stimularea centrului respirator şi vasomotor; - creşterea performanței psihice şi mai puțin fizice; - vasoconstrictor cerebral (zona sino-carotidiană); - creşterea contractilității musculaturii striate; - îndepărtarea necesității somnului şi a oboselii; - stimulator al secreției gastrice; - spasmolitic; - metabolice; - cardiostimulator direct; - vasodilatator periferic; - diuretic secundar; - anorexigen secundar.
Indicațiile	- Ca psihostimulante – pentru sporirea performanței de muncă – 0.05-0.15 sub formă pură sau cafea, ciocolată. - Terapia de urgență – sol.cafeină natriu benzoică10%-1-2 ml, s/c, fiecare 2-3 ore în: a) hipotensiune arterială de diferită geneză (traume, intoxicații, infecții, etc); b) ca remediu ce tonizează venele cu depozitarea sângelui şi reducerea aportului venos către cord (excepție serveşte supradozarea α-adrenoblocantelor, ganglioblocantelor, deficitul volumului sângelui circulant). - În spasme vasculare regionare (a coronarienelor, dar nu a membrelor) datorită acțiunii miotrope directe. - Migrenă şi cefalee de origine vasculară (în asociație cu α-adrenoblocantele de tipul ergotaminei) - Pentru potențarea analgezicelor antipiretice – preparate combinate de tipul citramon etc. - Astm bronşic (accese grave, status astmatic, tratamentul sistematic). - Diagnosticarea secreției gastrice şi stărilor hipoacide. - Intoxicații acute cu băuturi alcoolice.
Contraindicațiile	- maladii cardiovasculare (cardiopatia ischemică, aritmii, hipertensiunea arterială etc.); - boala ulceroasă; - insomnie; - copii; - ateroscleroza; - glaucom.
Reacțiile adverse (la doze excesive 300-600 mg)	- nelinişte, anxietate, confuzie; - insomnie; - palpitație, tahicardie, aritmii; - vertij, cefalee; - tremorul extremităților; - tulburări de vedere şi auz; - discomfort epigastric şi pirozis.
Farmacocinetica	- se absoarbe bine din intestin; - se distribuie larg în organism; - concentrații mari în creier; - în întregime este metabolizată în ficat; - metaboliții se elimină prin urină; - $T_{0,5}$ = 4 ore (mai mare la hepatici).

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A SPECTRULUI DE ACȚIUNE AL EXCITANTELOR SNC

Amfetaminele	Metilxantinele
Efectul psihostimulant – fenomene de excitație psihică cu senzație de minte proaspătă, bună dispoziție, inițiativă, posibilitate de concentrare mărită, activitate motorie sporită. Crește capacitatea de a realiza performanțe psihomotorii. Activitatea mintală și transferul informației în memoria de lungă durată cresc mai puțin. În doze mai mari provoacă euforie (mai greu se concentrează și îndeplinește lucrul mintal). Efectul depinde de starea organismului și tipul SNC. **Sporirea performanței de muncă** – se relevă prin mobilizarea rezervelor energetice datorită activării mediației adrenergice. Crește intensitatea și randamentul lucrului efectuat (de exemplu, la sportivii înotători, halterofili, alergători) – efect tipic de "doping". Însă, în același timp, scade și controlul psihic asupra oboselei, ce poate duce la istovire completă (în sport nu o dată s-au înregistrat cazuri mortale). Datorită eliberării catecolaminelor din terminațiile nervoase și din suprarenale se intensifică metabolismul. Prin urmare, pentru efectuarea unui volum de lucru se cheltuie cu mult mai multă energie, scade coeficientul eficacității, crește temperatura corpului. Sporirea performanței de muncă este de scurtă durată cu diminuarea ei în continuare, mai ales în condiții nefavorabile, care la un moment dat poate să provoace efect paradoxal. **Efectele cardiovasculare** – tahicardie, hipertensiune arterială, majorarea volumului sistolic și minut-volumului, hipertensiunea circuitului mic, reducerea circulației cerebrale. Aceste efecte sunt mai pronunțate la folosirea amfetaminelor pentru sporirea performanței de muncă.	**Efectul psihostimulant** Cafeina nu contribuie la eliberarea catecolaminelor, dar mărește durata de acțiune a mediatorilor intracelulari – AMPc și GMPc, datorită inhibiției fosfodiesterazei (enzima ce metabolizează aceste substanțe). Din aceasta reiese: 1. Cafeina amplifică și prelungește activitatea acelor neuroni ce în momentul dat sunt încadrați în lucru; 2. La cafeină vor reacționa neuronii ce activează prin intermediul AMPc și GMPc; 3. Cafeina are un spectru mai larg de acțiune, ea determină stabilizarea și transmisiunea: - dopaminergică (acțiunea psihostimulatoare); - β-adrenergică (crește tonusul centrului vasomotor); - colinergică (activarea funcțiilor scoarței cerebrale și centrului vasomotor); 4. Se presupune că cafeina manifestă antagonism cu purinele endogene (adenozina, inozina, hipoxantina), ce se eliberează din neuroni, și posibil, sunt ligande ale receptorilor benzodiazepinici. Cafeaua conține substanțe încă neidentificate, care sunt antagoniste puternice ale enkefalinelor și endorfinelor. **Efectele cardiovasculare** a) tonizarea centrului vasomotor cu bradicardie și creșterea fluxului de impulsuri vasoconstrictoare spre periferie prin nervii simpatici; b) potențarea efectelor cardiostimulatoare a inervației simpatice și catecolaminelor ce își exercită acțiunea prin β-receptorii cordului și AMPc; c) acțiunea miotropă directă (mai pronunțată la teofilină) asupra vaselor (datorită stabilizării AMPc, hiperpolarizării membranelor); d) ca rezultat se constată: efect inotrop pozitiv, creșterea consumului de O_2, vasodilatație periferică și coronariană, vasoconstricție cerebrală, presiunea arterială se modifică minimal (în dependență de situație și efectul predominant); **e)** influența asupra tensiunii arteriale depinde de starea inițială. Astfel, dacă ea este normală, cafeina nu o influențează sau o majorează puțin, iar dacă este micșorată (pe fondal de hipotensiune) – se mărește (se normalizează).
Efectul anorexigen – se explică prin excitarea centrului saturației din structurile mezencefalului și inhibarea centrului foamei datorită activării inervației adrenergice. Cu acest scop se utilizează fepranona și dezopimona, ce au proprietăți psihosti-mulante reduse. **Efectele metabolice** – majorarea concentrației glucozei, acizilor grași liberi, lactatului, piruvatului, cetoacizilor în sânge, datorită sporirii scindării glicogenului, lipidelor în organe și țesuturi. **Dereglările ritmului somn-veghe** – se îndepărtează necesitatea de somn, însă se reduce faza somnului rapid.	**Alte efecte** - **Stimularea respirației** – minimă la doze obișnuite și care se manifestă la inhibarea respirației (morfină, barbiturice) cu amplificarea volumului respirației, reactivității centrului la CO_2. - **Stimulează secreția gastrică** (aciditatea), fapt ce permite utilizarea lor în scopuri diagnostice și pentru diferențierea dereglărilor funcționale și organice. - **Efect diuretic slab** datorită efectelor cardiostimulator, vasodilatator (se intensifică fluxul renal cu creșterea filtrației renale) și micșorării reabsorbției ionilor în tubii proximali și distali. - **Efect bronhodilatator** prin blocarea receptorilor adenozinici. - **Stimulează contracția mușchilor scheletali** (la doze mari). - **Efect spasmolitic miotrop moderat asupra căilor biliare, intestinului.** - **Vasoconstricție cerebrală,** preponderent în zonă sino-carotidiană, benefică în unele cazuri de migrenă. - **Efecte metabolice.** Cafeina stimulează metabolismul bazal, glicogenoliza, produce hiperglicemie, crește lipoliza și conținutul acizilor grași liberi în plasmă. În doze mari stimulează eliberarea adrenalinei din medulosuprarenale, ce poate amplifica aceste efecte. - **Efect anorexigen secundar.** Posibil, acesta poate fi cauzat de efectele metabolice și, în primul rând, de hiperglicemie, ce diminuează senzația de foame.

ANALEPTICELE

CLASIFICAREA ANALEPTICELEOR

Stimulantele medulare	Stimulantele bulbare	Stimulantele generale
- stricnină nitrat - securinină nitrat	- bemegrid - niketamidă - pentetrazol - camfor, sulfocamfocaină - etimizol - cafeină	a) Plante tonizante: schizandra, streculia, leuzea, echinopanax, aralia b) Plante adaptogene: panax (ginseng), bioginseng, rodiola rosea, eleuterococcus c) Pante (coarne neosificate) de morali, cerbi: pantocrina, rantarina

STIMULANTELE MEDULARE

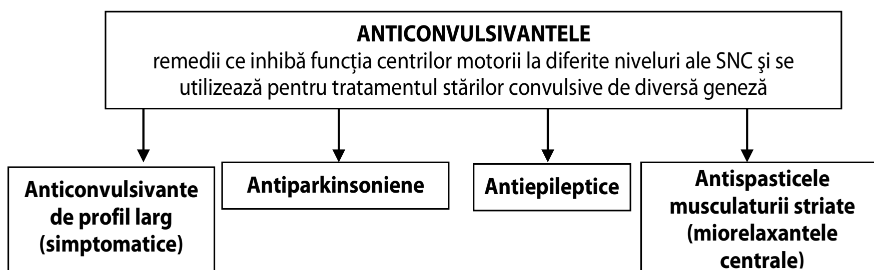
Parametrii	*Caracterizarea stimulantelor medulare*
Stimulantele medulare	Din această grupă fac parte: - alcaloizii stricninei (nitrații de stricnină) obținuți din strychnos nux – nuca vomică; - securenina obținută din securinega. Posedă acțiune rapidă şi puternică, dar sunt foarte toxice. Se folosesc rar.
Mecanismul de acțiune	Sunt antagonişti ai glicinei (mediator inhibitor în SNC), blochează receptorii ei → diminuarea controlului inhibitor la nivelul măduvei şi creierului şi declanşarea reacțiilor motorii reflexe cu majorarea fluxului de impulsuri pe căile aferente şi activarea răspunsurilor reflectorii.
Spectrul de acțiune şi indicațiile (tratamentul de cură cu doze mici)	1. Activează funcțiile segmentare reflectorii, ce duce la majorarea tonusului muscular şi acțiunilor tonizante ale sistemului nervos. 2. Amplifică şi intensifică reacțiile motorii. 3. Se ameliorează funcțiile organelor bazinului mic. Aceste efecte se folosesc în caz de paralizii şi pareze după traume, ischemii, poliomielită. 4. Ameliorează acuitatea văzului, auzului şi altor analizatori, datorită creşterii sensibilității lor față de impulsurile subpragale. Cu acest scop, se folosesc în terapia complexă a dereglărilor acestor analizatori în urma intoxicațiilor, proceselor sclerotice. 5. Creşte tonusul general şi activitatea organismului, datorită activării metabolismului, funcțiilor glandelor endocrine, inervației vegetative. Se administrează i/m, într-un regim individual, în condiții spitaliceşti.

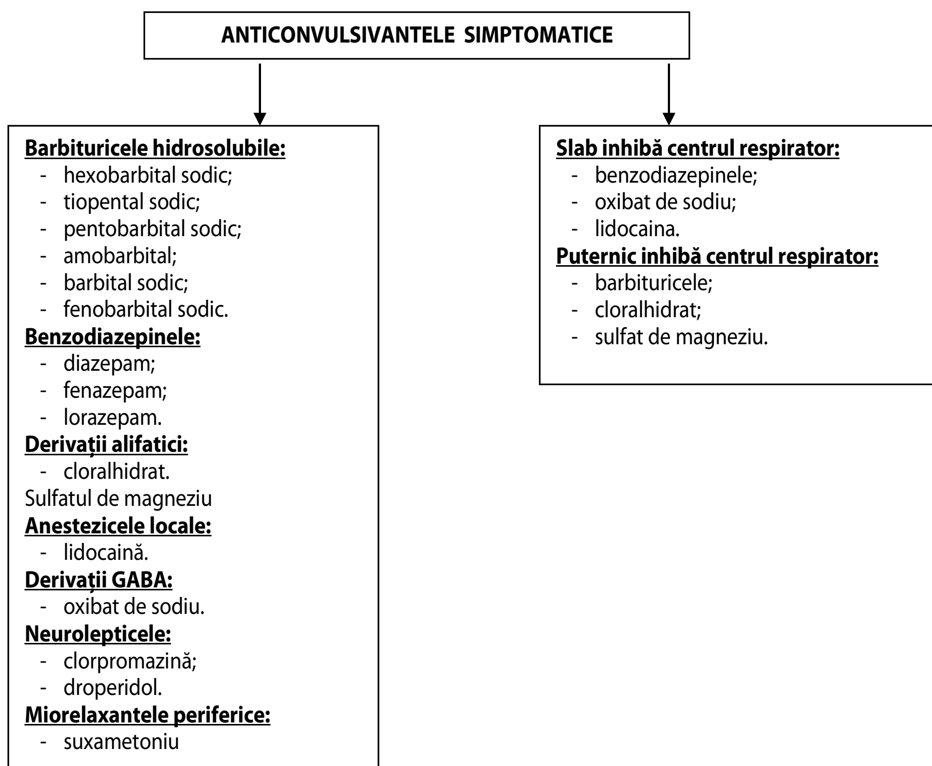
STIMULANTELE BULBARE

Parametrii	***Caracterizarea stimulantelor bulbare***
Stimulantele medulare	Preparatele din această grupă sunt cunoscute sub denumirea de "analeptice respiratorii" datorită influenței lor asupra centrelor bulbare de importanță vitală.
Farmacodinamia	- posedă acțiune neselectivă; - cresc nivelul transmisiei în sinapse cu diferiți mediatori; - diminuează perioada latentă a reflexelor; - cresc labilitatea funcțională şi frecvența descărcărilor; - excită preponderent centrul respirator decât mențin funcția lui; - efectul se manifestă numai în cazul diminuării tonusului centrului respirator până la un nivel critic; - manifestă acțiune instabilă, de scurtă durată (minute, zeci de minute); - la administrarea repetată pot duce la epuizarea centrului respirator cu efect paradoxal şi convulsii; - cresc intensitatea proceselor metabolice în creier, utilizarea O_2 şi energiei; - au un diapazon terapeutic mic. <u>Influența asupra centrului respirator se manifestă prin:</u> - creşterea amplitudei şi frecvenței respirației; - majorarea sensibilității la stimulatorii fiziologici (CO_2, H^+ etc.). <u>Din partea sistemului cardiovascular se constată:</u> - majorarea rezistenței vasculare periferice şi presiunii arteriale (prin efect central); - bradicardie de origine centrală; - vasodilație periferică.
Indicațiile	- asfixia nou-născuților; - stimularea respirației după înec; - în formele uşoare de supradozare a anestezicelor generale, hipnoticelor, alcoolului etilic; - hipoventilație la bolnavii gravi; - insuficiență cardiovasculară (hipotensiune arterială etc.)
Contraindicațiile	- traume cerebrale; - come; - hipoxie; - intoxicații cu toxice convulsivante şi remedii care excită SNC; - meningite, tetanos, epilepsie în anamneză.

STIMULANTELE GENERALE

Preparatele vegetale native cu efecte tonizante	**Preparatele native cu efecte adaptogene**
Din această grupă fac parte tincturile şi extractele din schizandră, leuzee, aralie, streculie, echinopanax, precum şi unele preparate (saparel, rantarină, pantocrină din coarnele neosificate ale moralilor), remedii bine cunoscute în medicina populară. Substanțe cu astfel de acțiune au fost descoperite la unele vietăți ale mărilor şi oceanelor, apele termale. **Ele exercită:** - acțiune stimulatoare moderată manifestată prin creşterea performanţei de muncă, înlăturarea oboselii, fără euforie, după una sau mai multe administrări; - efect tonizant general de tipul stricninei, care, însă, se dezvoltă mai lent. În legătură cu toxicitatea mică se folosesc în pediatrie şi geriatrie; O poziție intermediară între această grupă şi adaptogene ocupă Aralia. La folosirea ei îndelungată se observă: a) creşterea marcată a performanţei fizice şi activității operatorii; b) restabilirea forțelor după un efort fizic enorm; c) folosirea rațională a rezervelor funcționale şi energetice; d) îmbunătățirea funcției analizatorilor văzului şi auzului; **Indicațiile.** Sunt indicate în stări astenice, sechelele traumelor cerebrale.	Din această grupă fac parte preparatele din Ginseng (tinctură, pulbere, comprimate; tinctura de bioginseng); Eleuterococcus (extract fluid); Rodiola rosea (tinctură, extract fluid, preparat neogalenic – rodozina). Ele conțin glicozide (panaxozide etc.) care, posibil, determină majoritatea efectelor. Preparatele respective sunt bine cunoscute în medicina populară. **Mecanismul de acțiune.** Se consideră că preparatele date activează sinteza ARN şi proteinelor prin intermediul aparatului genetic al celulelor, cu stimularea enzimelor metabolismului energetic şi amplificarea proceselor de reabilitare. Se ameliorează adaptarea la factorii exogeni nefavorabili. **Efectele.** Spectrul de acțiune al preparatelor se manifestă prin: - măresc treptat şi moderat performanța psihică şi fizică, în deosebi în asociere cu antrenamentul (la utilizarea timp de 4-6 săptămâni), însă cedează psihostimulantelor şi tonizantelor generale; - cresc moderat rezistența la factorii exogeni nefavorabili (hipo- şi hipertermie, traume, intoxicații, ionizația ultravioletă, radiație etc.) şi adaptarea la condițiile mediului; - reduc modificările nefavorabile ale metabolismului în reacțiile de stres, preîntâmpină epuizarea sistemului hipofiză–medulosuprarenale; - amplifică şi intensifică imunitatea nespecifică cu mărirea rezistenței organismului la infecții. **Indicațiile.** Sunt preparate utilizate cu scop profilactic, ce trebuie folosite timp îndelungat, în regim strict (1-3 luni). **Reacțiile adverse.** Se suportă bine, pot fi uneori constatate dereglări ale somnului, sângerări, hipoglicemii. **Precauțiile.** Se folosesc cu precauție în hipertensiune arterială, insomnie, iritabilitate, febră, hemoragii.


ANTICONVULSIVANTELE
remedii ce inhibă funcția centrilor motorii la diferite niveluri ale SNC şi se utilizează pentru tratamentul stărilor convulsive de diversă geneză
Anticonvulsivante de profil larg (simptomatice)
Antiparkinsoniene
Antiepileptice
Antispasticele musculaturii striate (miorelaxantele centrale)


ANTICONVULSIVANTELE SIMPTOMATICE
Barbituricele hidrosolubile:
- hexobarbital sodic;
- tiopental sodic;
- pentobarbital sodic;
- amobarbital;
- barbital sodic;
- fenobarbital sodic.
Benzodiazepinele:
- diazepam;
- fenazepam;
- lorazepam.
Derivații alifatici:
- cloralhidrat.
Sulfatul de magneziu
Anestezicele locale:
- lidocaină.
Derivații GABA:
- oxibat de sodiu.
Neurolepticele:
- clorpromazină;
- droperidol.
Miorelaxantele periferice:
- suxametoniu
Slab inhibă centrul respirator:
- benzodiazepinele;
- oxibat de sodiu;
- lidocaina.
Puternic inhibă centrul respirator:
- barbituricele;
- cloralhidrat;
- sulfat de magneziu.

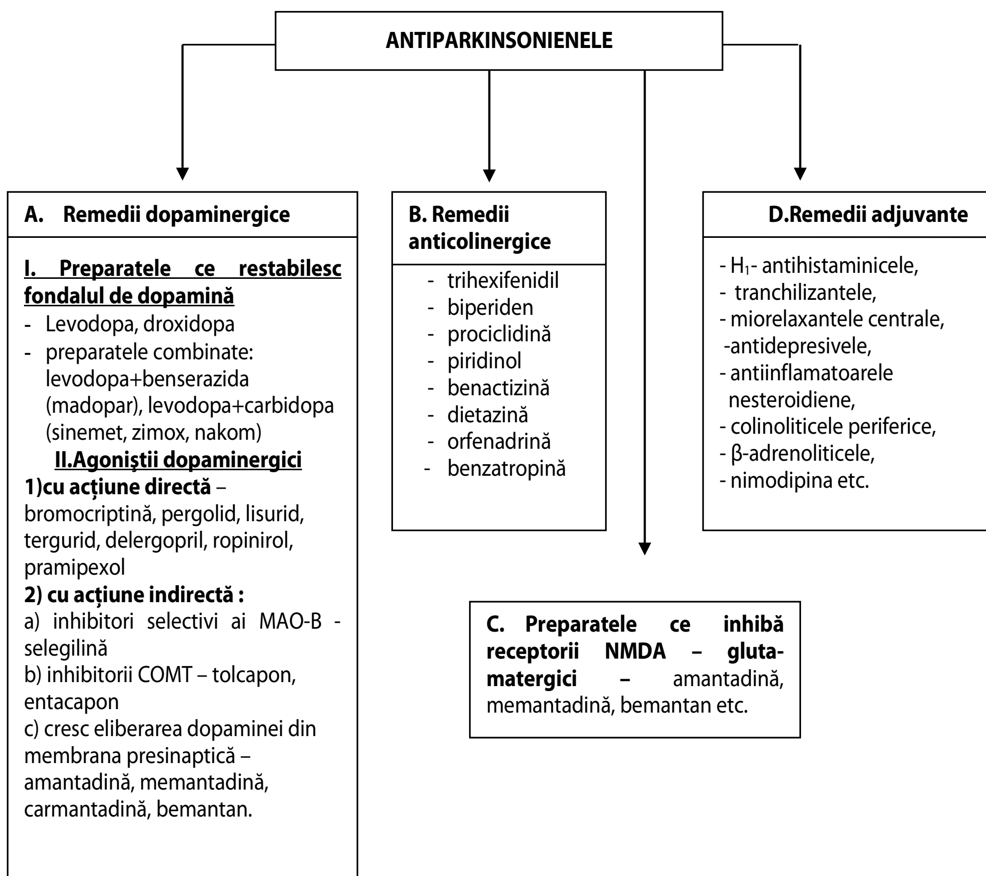
FARMACOLOGIA ANTICONVULSIVANTELOR SIMPTOMATICE (DE PROFIL LARG)

Grupul de remedii	***Farmacodinamia***	***Modul de administrare***
Barbituricele	Acțiunea constă în inhibiția centrelor motorii superioare ale scoarței, hipocampului, sistemelor aferente, ce inițiază sau susțin convulsiile, şi într-o măsură mai mică a reflexelor motorii polisinaptice a măduvei spinării. Afinitatea mică şi spectrul larg de influență asupra SNC fac posibilă utilizarea lor în convulsii de diversă geneză. Însă o piedică pentru administrarea lor mai frecventă este acțiunea inhibitoare asupra centrului respirator şi mai puțin a celui vasomotor, mai ales în stările patologice, ce duc la creşterea permeabilității barierei hematoencefalice.	Se utilizează în doze minime, pentru jugularea sau preîntâmpinarea convulsiilor. Intravenos (ce e posibil doar în perioada dintre accese sau pe fondalul anestezicelor generale) se administrează hexenalul şi tiopentalul sodic – soluție 1%-10 ml. În caz de necesitate se repetă sau se injectează prin infuzie. Dacă intravenos nu e posibil, se introduc intramuscular (hexenalul şi tiopentalul sodic – soluție 10% – 10 ml/10 kg, iar amobarbitalul, pentobarbitalul – soluție 5% – 5-10ml şi 2-5ml respectiv) sau rectal (hexenalul şi tiopentalul sodic – soluție 5% - 10-20ml, iar amobarbitalul, pentobarbitalul sodic – soluție 5% - 5-10ml). În aceste cazuri efectul apare peste 20 – 30 min.
Benzodiazepinele	Activează structurile GABA-ergice la diferite niveluri ale SNC, inhibă descărcările convulsive în hipocamp, micşorează implicarea celulelor piramidale ale scoarței, neuronilor cerebelului în reacție. În doze mari exercită efect miorelaxant central datorită amplificării inhibiției GABA-ergice asupra motoneuronilor măduvii. Diazepamul, fenazepamul, lorazepamul fac parte din cele mai eficiente remedii anticonvulsivante. Ele mai slab inhibă centrul respirator, însă potențează acțiunea negativă a altor remedii de acest tip.	Cel mai des se administrează diazepamul intravenos, soluție 0,5% – 2-4ml dizolvată în 10-20ml soluție izotonică sau glucoză, lent (1-1,5 min), la necesitate se repetă – 2 ml peste 10-15 min. La administrarea intramusculară (0,5% – 2-4ml) efectul survine peste 2-3 ore datorită absorbției lente, din care cauză nu prezintă prioritate față de administrarea perorală. În aceste cazuri benzodiazepinele se utilizează doar pentru profilaxia convulsiilor.
Derivații GABA oxibatul de sodiu	Inhibă eliberarea mediatorilor stimulatori din membrana presinaptică prin excitarea receptorilor **GABA-B** şi blochează transmisia postsinaptică prin influența asupra receptorilor **GABA-A.** Preparatul manifestă acțiune antihipoxantă şi neuroprotectoare, prin ameliorarea circulației cerebrale şi metabolismului. Oxibatul de natriu exercită de asemenea efect hipnotic, anestezic general, antişoc, precum şi contribuie la înlăturarea acidozei intracelulare prin influxul ionilor de kaliu în celulă şi substituirea celor de hidrogen. Preparatul poate creşte presiunea arterială şi efectul vasoconstrictor al catecolaminelor, din care cauză nu se recomandă la persoanele cu hipertensiune arterială.	Oxibatul de sodiu se administrează intravenos lent sau mai bine prin perfuzie, intramuscular şi intern. După introducerea intravenoasă a dozei de 100 – 150mg/kg efectul se dezvoltă peste 10-15min, şi durează circa 2-3 ore. În cazul administrării pe fondalul altor remedii anticonvulsivante doza se reduce cu 50%. Preparatul potențează acțiunea droperidolului, fenobarbitalului. Paralel cu injectarea oxibatului se utilizează clorura de kaliu, în raport de 1:10 față de volulmul anticonvulsivantului, pentru preîntâmpinarea hipokaliemiei.

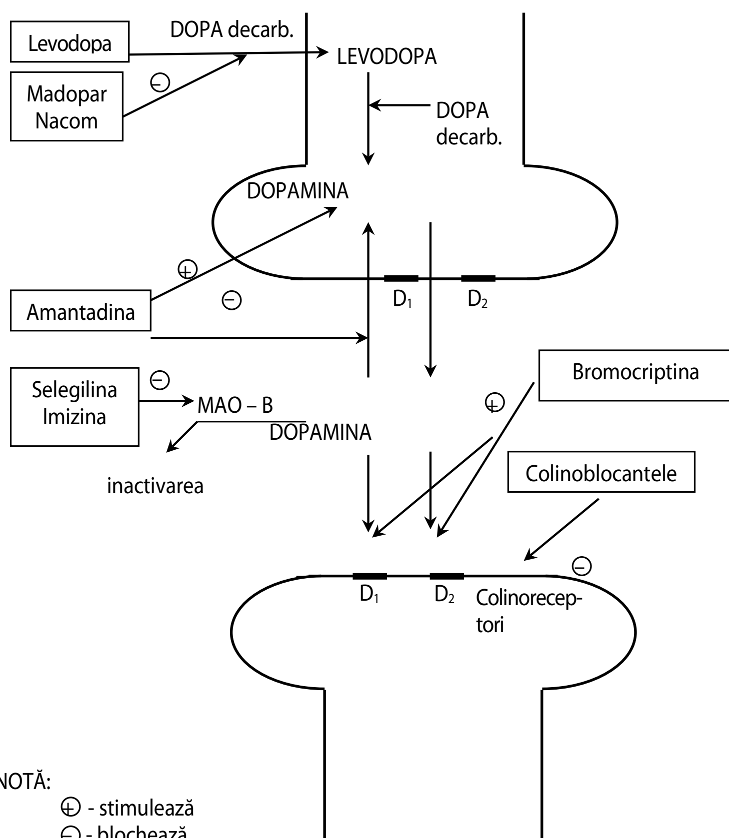
Grupul de remedii	*Farmacodinamia*	*Modul de administrare*
Cloralhidrat	Se utilizează rar în situații necritice sau pentru preîntâmpinarea convulsiilor.	Se administrează rectal sub formă de clisme cu amidon, se absorbe lent – 40-60 min.
Sulfat de magneziu	Majorarea concentrației Mg în sânge duce la inhibiția SNC (5-6 mg%) sau anestezie generală (până la 20 mg%). Mecanismul constă în antagonismul competitiv cu ionii de calciu în procesele de excitare a membranei presinaptice şi de eliberare a mediatorilor în fantă sinaptică. În rezultat – are loc inhibiția difuză a transmisiei sinaptice, care e mai pronunțată în sistemele polineuronale şi structurale ce funcționează intensiv (centrele convulsive). Se micşorează eliberarea acetilcolinei în sinapsele neuromusculare. La supradozarea lui are loc inhibiția centrului respirator. Ca antagonist se utilizează clorura de calciu (10%-5-15 ml), care înlătură acțiunea toxică şi anticonvulsivă.	Se introduce intravenos foarte rar – soluție 25% - 10 ml, sub controlul strict al respirației. Cel mai frecvent se administrează intramuscular – soluție 25% - 5-15ml, însă efectul survine peste 2-3 ore, de aceea preparatul se foloseşte pentru profilaxia convulsiilor sau susținerea efectului altor preparate anticonvulsivante. Rectal nu se administrează, deoarece practic nu se absoarbe din tubul digestiv.
Lidocaina	Anestezic local, care datorită liposolubilității înalte şi depunerii sub formă de microcristale, se absoarbe activ de fibrele nervoase şi acumulându-se în ele blochează canalele pentru sodiu, stabilizând în aşa fel membrana.	Se administrează mai întâi intravenos în doze de atac, apoi efectul se menține pin perfuzie permanentă. Se poate administra şi intramuscular.

UTILIZAREA REMEDIILOR ANTICONVULSIVANTE SIMPTOMATICE LA COPII

Preparatul	*Căile de administrare*	*Dozele*
Diazepam	intravenos	0,3-0,5 mg/kg
	rectal	0,5 mg/kg
Hexobarbital sodic	rectal	0,5 ml/kg soluție 10%
	intamuscular	25 mg/kg soluție 5% până la 5 ani şi 15-20 mg/kg după 5 ani
	intavenos lent	10-15 mg/kg soluție 1% până la 5 ani şi 15-20 mg/kg după 5 ani
Fenobarbital	peroral	3-5 mg/kg (profilactic)
Cloralhidrat	rectal	soluție 2% 10-15 ml până la 1 an, 20 ml – 1-6 ani, 40-60 ml soluție 3% după 6 ani
Lidocaină	intravenos	inițial 2 mg/kg unimomentan, apoi perfuzie 4-6 mg/kg oră, timp de 24-36 ore
Oxibat de sodiu	intravenos lent	100-150 mg/kg sol. 20%, la asocierea cu alte remedii anticonvulsivante – doza 50-75 mg/kg


ANTIPARKINSONIENELE
A. Remedii dopaminergice
I. Preparatele ce restabilesc fondalul de dopamină
- Levodopa, droxidopa
- preparatele combinate: levodopa+benserazida (madopar), levodopa+carbidopa (sinemet, zimox, nakom)
II.Agoniştii dopaminergici
1)cu acțiune directă – bromocriptină, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol
2) cu acțiune indirectă :
a) inhibitori selectivi ai MAO-B - selegilină
b) inhibitorii COMT – tolcapon, entacapon
c) cresc eliberarea dopaminei din membrana presinaptică – amantadină, memantadină, carmantadină, bemantan.
B. Remedii anticolinergice
- trihexifenidil
- biperiden
- prociclidină
- piridinol
- benactizină
- dietazină
- orfenadrină
- benzatropină
D.Remedii adjuvante
- H1- antihistaminicele,
- tranchilizantele,
- miorelaxantele centrale,
-antidepresivele,
- antiinflamatoarele nesteroidiene,
- colinoliticele periferice,
- β-adrenoliticele,
- nimodipina etc.
C. Preparatele ce inhibă receptorii NMDA – glutamatergici – amantadină, memantadină, bemantan etc.

MECANISMELE DE ACȚUNE ALE ANTIPARKINSONIENELOR



- levodopa predecesor al dopaminei care penetrează bariera hematoencefalică şi sub acțiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC în dopamină restabilind astfel fondalul de dopamină;
- agoniştii dopaminergici cu acțiune directă stimulează D2-receptorii din SNC cu imitarea efectelor dopaminei;
- Dopaminomimeticele cu acțiune indirectă:
  - selegilina, blochează MAO-B, enzimă responsabilă de inactivarea dopaminei, cu acumularea şi prelungirea acțiunii mediatorului respectiv;
  - amantadina creşte eliberarea şi/sau diminuie recaptarea dopaminei;
- amantadina blochează receptorii NMDA-glutamatergici corticali cu diminuarea acțiunii stimulatorii excesive a acestora asupra neostriatumului în cazul deficitului dopaminei;
- la amantadină poate fi importantă şi acțiunea M-colinoblocantă centrală, precum şi cea neuroprotectoare.
- Preparatele colinolitice blochează preponderent colinoreceptorii din SNC, diminuând astfel tonusul crescut al sistemului colinergic datorită disbalanței dintre acesta şi cel dopaminergic.

FARMACOCINETICA ANTIPARKINSONIENELOR

Preparatul	*Absorbția*	*Timpul concentrației plasmatice maxime*	*Biodisponibilitatea*	*Metabolizarea*	*Elimnarea*	$T_{1/2}$	*Efectul*
Levodopa	variază în timp şi în funcție de hrană, aciditate	1,5-2 ore	20-30% 1%-în creier	decarboxilare la periferie (intestin, ficat şi alte organe) în dopamină, noradrenalină.	parțial neschimbată	1-3 ore	≈ peste 1 oră, durată - 5 ore inițial apoi până la 1 oră
Madopar Nacom (4:1)	mai bună	2-4 ore	≈ 75%	în bună parte		mai îndelungat	mai durabil
Selegilina	rapidă				predominant urinar, în mare parte neschimbată, parțial – metaboliți	23-24 ore	mai durabil
Amantadina	rapidă				urinară, creşte la acidificare, neschimbată	20 ore	se instalează mai rapid, dar e mai puțin durabil
Bromocriptina	bună			lentă		50 ore	mai lent

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A UNOR ANTIPARKINSONIENE

Selegilina	**Amantadina**	**Bromocriptina, pergolida**
1. Este eficace în boala Parkinson şi parkinsonismul secundar; 2. Posedă un efect antiparkinsonian moderat; 3. Poate încetini evoluția bolii cu atenuarea simptomelor şi întârzia folosirea precoce a levodopei; 4. Se poate asocia cu levodopa, îndeosebi când se micşorează efectele acesteia sau sunt fluctuații ale bolii; 5. Se pot amplifica totodată şi efectele adverse ale levodopei; 6. Se indică în: a) formele inițiale ale parkinsonismului; b) asociere cu levodopa în evoluția fluctuantă a maladiei.	1. Este mai slabă ca levodopa, dar mai activă ca colinoliticele; 2. Influențează mai vădit hipokinezia şi rigiditatea; 3. Efectul se dezvoltă mai repede ca la levodopa (2-7 zile), dar diminuează comparativ rapid (după câteva luni de tratament); 4. Nu este eficace în parkinsonismul medicamentos; 5. Se indică în: a) formele inițiale; b) bolnavilor ce nu suportă doze mari de levodopă; 6. Se poate asocia cu anticolinergicele; 7. Se suportă mai bine ca levodopa şi colinoliticele.	1. Efect mai slab decât la levodopa dar mai durabil; 2. Contribuie la regresia tremorului, rigidității şi hipokineziei; 3. Înlătură simptomele depresive ale bolii, datorită proprietăților antidepresive; 4. Se folosesc în: a) formele grave de parkinsonism idiopatic şi postencefalitic; b) cazurile când nu se suportă levodopa; c) evoluția fluctuantă a bolii prin reinstalarea rapidă, uneori supărătoare, a simpomelor (reacții "Dn-off) ce nu se pot controla eficace cu levodopa; 5. Se poate asocia cu un colinolitic.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A EFECTULUI ANTIPARKINSONIAN AL PREPARATELOR LEVODOPEI ŞI COLINOLITICELOR.

Levodopa şi preparatele ei	Colinoliticele
1. Sunt mai eficiente în boala parkinson şi parkinsonismul secundar de origine postencefalitică, aterosclerotică şi toxică; 2. Nu sunt eficace în parkinsonismul medicamentos (neuroleptice şi alte substanțe dopaminolitice); 3. În boala Parkinson (parkinsonismul idiopatic) sunt necesare doze mai mari ca în parkinsonismul secundar; 4. Eficacitatea variază între 30-80% şi este mai superioară la pacienții sub 50 ani şi cu boala recentă; 5. Mai puternic sunt influențate hipokinezia şi rigiditatea; 6. Tremorul este mai puțin atenuat ce se manifestă abea după câteva luni de tratament, iar în unele situații chiar se poate accentua; 7. Alte manifestări secundare ale parkinsonismului (seboreea, sialoreea etc.) sunt corectate parțial; 8. Starea psihică se îmbunătățeşte (se ameliorează dispoziția, memoria, apare interesul față de mediul înconjurător etc.); 9. Starea subiectivă şi motorie evoluează mai rapid ca dinamia simptomelor obiective. 10. Eficacitatea treptat se reduce şi constituie în mediu 5-7 ani, datorită agravării bolii prin evoluția leziunilor centrale; 11. Dacă inițial durata efectului este de circa 5 ore, cu timpul ea se poate micşora la o oră. 12. Sunt indicate în termenii mai tardivi ale maladiei, precum şi în parkinsonismul ce afectează ocupația pacientului.	1. Sunt eficiente în boala şi sindromul Parkinson, inclusiv medicamentos; 2. Eficacitatea este inferioară levodopei şi altor antiparkinsoniene dopaminergice; 3. Mai efectiv reduc rigiditatea, mai puțin tremorul şi aproape nu influențează hipokinezia; 4. Manifestările secundare sunt corectare parțial (sialoreea, seboreea); 5. Se ameliorează starea psihică (dispoziția etc.), iar în doze mari se pot manifesta efecte de stimulare a scoarței cerebrale; 6. Se suportă mai bine ca preparatele dopaminergice, cu o frecvență mai mică a reacțiilor adverse; 7. Sunt indicate în: a) formele inițiale; b) când nu se suportă levodopa; c) în asociere cu levodopa, amantadină; d) parkinsonismul medicamentos.

ANTICOLINERGICELE CA ANTIPARKINSONIENE

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune.	Blochează preponderent colinoreceptorii din SNC, diminuând tonusul crescut al sistemului colinergic cu înlăturarea disbalanței dintre acesta şi cel dopaminergic.
Efectele.	- efectul antiparkinsonian este inferior preparatelor dopaminergice; - acționează mai eficient hipertonia, mai puțin tremorul şi aproape de loc hipokinezia; - pot diminua efectiv sialoreea şi alte simptome colinergice , precum şi ameliora starea psihică.
Indicațiile şi regimul de dozare.	- formele inițiale de parkinsonism idiopatic (însoțit de regulă de hipertonie); - asocierea cu levodopa pentru reducerea dozelor acestea; parkinsonismul iatrogen (indus de neuroleptice). Trihexifenidilul se indică inițial câte 1 mg, cu creşterea până la dozele optime de 4 – 10 mg/zi, subdivizate în 3 – 4 prize. În parkinsonismul iatrogen se prescriu doze mai mari, până la 14 mg/zi. La copii dozele constituie 2-6 mg/zi, iar la bătrâni până la 10 mg/zi. În crizele diskinetice poate fi necesară administrarea intramusculară câte 5-10 mg cu repetarea administrării până la 30 mg/zi.
Contraindicațiile şi precauțiile.	- sunt contraindicate în glaucom şi adenom de prostată; - necesită prudență în obstrucțiile intestinale şi urinare, la vârstnici.
Reacțiile adverse.	- sunt mai bine suportate ca cele dopaminergice; - principalele efecte nedorite sunt determinate de efectele colinoblocante periferice: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dereglări de micțiune, ileus paralitic, parotidită supurativă, stări de confuzie şi delir (la pacienții cu parkinsonism iatrogen).

PREPARATELE CE RESTABILESC FONDALUL DE DOPAMINĂ

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- Levodopa, un predecesor al dopaminei, penetrează bariera hematoencefalică şi sub acțiunea DOPA-decarboxilazei se transformă în neuronii SNC (nucleul caudat şi putamen) în dopamină, restabilind astfel fondalul de dopamină. - Asocierea cu benserazidă şi carbidopa împiedică decarboxilarea levodopei la periferie cu creşterea biodisponibilității la nivelul SNC şi diminuarea efectelor periferice nedorite. - Dopamina sintetizată acționează asupra receptorilor dopaminergici de tip D2 atât postsinaptici, cât şi presinaptici, cu inhibarea adenilatciclazei şi micşorarea AMPc.
Efectul antiparkinsonian:	■ este cel mai relevant în comparație cu efectul altor preparate antiparkinsoniene; ■ se manifestă mai evident prin micşorarea mai rapidă a rigidității şi hipokineziei, iar tremorul este diminuat abia după câteva luni de tratamen;. ■ tulburările motorii secundare şi sialoreea sunt corectate parțial; ■ se ameliorează starea psihică; ■ eficacitatea (durata şi intensitatea efectului) scade la utilizarea îndelungată, urmând ca după 5 – 6 ani de tratament să controleze simptomele doar la 30% pacienți față de 50 – 80% inițial; ■ inițial, durata efectului poate constitui 8 ore şi mai mult, urmând ca ulterior să se micşoreze până la 1 – 3 ore.

1	2
Alte efecte dopaminergice centrale:	■ inhibarea secreției de prolactină; ■ creşterea secreției de hormon somatotrop (mai puțin semnificativ la parkinsonieni). **Efecte periferice:** ■ stimulare cardiacă (prin D1 şi beta-1 – receptori); ■ vasodilatație în teritoriul splanhnic şi renal (prin influențarea dopamino-receptorilor), efecte ce pot fi benefice la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă gravă; ■ la doze mari pot fi: tahicardie, aritmii etc.
Indicațiile, principiile, regimul de dozare:	■ Levodopa şi preparatele ei combinate sunt indicate în parkinsonismul idiopatic şi secundar, dar nu sunt eficiente în cel indus de medicamentele antipsihotice (iatrogen). ■ Regimul de dozare se stabileşte individual cu multă grijă, deoarece levodopa este un medicament greu de mânuit terapeutic. ■ Tratamentul în staționar este recomandat de inițiat la bătrâni, la cei cu stare generală alterată şi formele grave de boală. ■ Dozele inițiale constituie 500 mg/zi, care se majorează cu câte 500 mg/zi la interval de 3 zile (se pot majora şi mai lent la intoleranță şi la bolnavii debilați) până la doza optimă de 3-4 g/zi. ■ Preparatul se administrează fracționat în 4 prize la mese pentru a evita iritarea mucoasei gastrice. ■ E necsar de reținut că un şir de factori (efortul fizic, tensiunea psihică, mesele bogate în grăsimi) reduc efectul levodopei. ■ Concomitent cu eficacitatea e necesar de supravegheat şi apariția reacțiilor adverse. ■ Asocierea levodopă+benserazidă (madopar) în raport 4:1 sau levodopa+carbidopa în raport 10:1 şi 4:1 creşte disponibilul de predecesor al dopaminei. ■ Madoparul se indică din calculul levodopa ca monomedicament 500 mg = 125 mg levodopă cu benserazidă. ■ Tratamentul se începe cu doza - 100 mg levodopă de 2 ori/zi, imediat înainte de micul dejun şi de cină, care ulterior se creşte cu 100 mg la fiecare săptămână, până la doza optimă de 600 mg/zi levodopă, iar uneori chiar 800 – 1000 mg/zi. ■ Nakomul se indică inițial câte 125 mg levodopă de 1 – 2 ori/zi cu majorarea dozei cu câte 125 mg la fiecare 1-2 zile până la atingerea dozei optimale de 750 – 1500 mg/zi levodopă. ■ Sinemetul (comprimate ce conțin 200 mg levodopa şi 50 mg carbidopa) reprezintă o formă de eliberare lentă a levodopei, avantajoasă la pacienții cu fluctuații mari (de tip „on-off") a concentrației levodopei.
Contraindicațiile şi precauțiile.	Levodopa este contraindicată în: ■ afecțiuni cerebrovasculare grave, ■ psihoze severe, ■ ulcer în evoluție, ■ melanom malign sau suspecție la el. Preparatul se utilizează cu precauție : ■ la bolnavii cu glaucom, îndeosebi cel cu unghi închis, ■ în primele 3 luni de sarcină, ■ în caz de intervenții chirurgicale, tratamentul se întrerupe cu 5-6 ore înainte şi se reia în aceleaşi doze după 3-4 zile.

1	2
Reacțiile adverse	**Printre reacțiile adverse ale levodopei se pot constata dereglări:** ■ digestive (anorexie, disconform gastric, greață, vomă, constipație); ■ cardio-vasculare (hipotensiune arterială cu amețeli, lipotimie, colaps); ■ neurologice (somnolență, insomnie, coşmaruri, reacții hipomaniacale sau maniacale, agresivitate sexuală, stări paranoide şi halucinații, stări confuzionale şi demență); ■ motorii (mişcări anormale involuntare – diskinezii); ■ diverse (dureri musculare, pierdere în pondere, uscăciunea gurii, carii dentare, anemie hemolitică, retenție hidrosalină acută cu edeme). **Mişcări anormale involuntare sau diskinezii** ■ este cea mai frecventă (la începutul tratamentului la circa 50%, iar ulterior la 80% bolnavi) reacție adversă ; ■ se manifestă prin – clipire, blefarospasm, deschiderea gurii, torsiunea şi înclinarea capului, rotarea spontană a membrelor, rotarea trunchiului, dispnee prin diskinezia muşchilor respiratori etc.; ■ ea reprezintă motivul principal de limitare a dozelor; ■ simptomele respective survin la 1 – 4 ore de la administrare, ce le deosebesc de cele din cadrul parkinsonismului; ■ ele pot fi atenuate prin micşorarea dozelor zilnice şi a celei pentru o priză (administrarea la intervale mai mici), dar care determină şi diminuarea eficacității; ■ neurolepticele nu pot fi utilizate pentru tratamentul dickineziilor cu excepția clozapinei, care datorită acționării prin alte mecanisme şi afinității slabe pentru receptorii dopaminergici. **Dereglările dispeptice:** ■ sunt frecvente (50-80%) şi apar îndeosebi la începutul tratamentului, când se folosesc doze mari sau când dozele se cresc prea repede; ■ sunt mai manifeste la administrarea pe stomacul gol; ■ incidența şi intensitatea lor scade la folosirea la mese şi dozarea corectă; ■ constipația, un simptom caracteristic şi parkinsonismului, poate fi accentuată cu dezvoltarea obstrucțiilor intestinale; ■ pentru profilaxia ei este necasar de a ingera lichide suficiente, iar uneori va fi necesară administrarea de laxative şi clisme; **Alte reacții adverse:** ■ la bătrâni mai frecvent se produce somnolență trecătoare care dispare după 1-1,5 ore de la administrare; ■ la pacienții tineri se pot produce insomnii şi coşmaruri în primele luni de tratament, ce necesită micşorarea dozelor folosite seară; ■ pot surveni peste 1-2 ore după administrarea dozelor mari reacții hipomaniacale şi maniacale trecătoare, care dispar după suspendarea tratamentului; ■ la tratamentul de durată, cu doze mari, relativ frecvent provoacă stări paranoide şi halucinații, care dispar numai după câteva săptămâni sau luni de micşorare a dozelor; ■ în cazuri grave tratament de durată, cu doze mari se pot constata stări confuzionale şi demență, ce nu cedează la reducerea dozelor.
Farmaco-cinetica	■ Se absoarbe parțial din stomac şi intestinul subțire printr-un mecanism activ (circa 20-30%); ■ hiperaciditatea gastrică, diminuarea motilității intestinale micşorează absorbția şi accelerează degradarea preparatului; ■ metoclopramida creşte absorbția; ■ disponibilul în creier este de circa 1%, deoarece majoritatea levodopei este mai întâi decarboxilată în dopamină sub acțiunea dopa-decarboxilazei în ficat şi țesuturile periferice; ■ ulterior dopamina, sub influența MAO şi COMT, este transformată în acid dihidroxifenilacetic şi acid homovanilic; ■ asocierea levodopei cu benserazida şi carbidopa creşte biodisponibilitatea levodopei, reduce dozele şi fluctuațiile diurne, micşorează frecvența şi intensitatea reacțiilor adverse prin împiedicarea decarboxilării la periferie; ■ inhibitorii dopa-decarboxilazei nu penetrează bariera hematoencefalică.

AGONIŞTII DOPAMINERGICI CU ACȚIUNE DIRECTĂ CA ANTIPARKINSONIENE.

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	■ Bromocriptina şi analogii săi stimulează D2-dopaminorecptorii din corpii striați suplimentând astfel deficitul de dopamină. ■ Preparatele stimulează receptorii respectivi din hipofiză şi hipotalamus cu micşorarea secreției prolactinei şi hormonului somatotrop (în caz de acromegalie).
Efectele	■ în parkinsonism, efectul este mai slab ca a levodopei, dar mai durabil; ■ bromocriptina reduce akinezia provocată de rezerpină şi neuroleptice; ■ agoniştii dopaminergici diminuie secreția majorată fiziologică sau patologică de prolactină; ■ bromocriptina inhibă secreția hormonului somatotrop cu reducerea lui la bolnavii cu acromegalie.
Indicațiile şi regimul de dozare	<u>**Bromocriptina şi preparatele similare sunt indicate în:**</u> ■ parkinsonismul idiopatic (în tratamentul precoce pentru întârzierea introducerii levodopei, când boala nu poate fi controlată prin levodopa sau când persistă fluctuații diurne ce produc efecte supărătoare; ■ asocierea cu levodopa pentru un rezultat adecvat şi micşorarea dozelor preparatelor; ■ asocierea cu un anticolinergic; ■ sindromul de hiperprolactinemie; ■ suprimarea sau preîntâmpinarea lactației fiziologice; ■ acromegalie. <u>**Regimul de dozare ca antiparkinsonian**</u> ■ bromocriptina se indică începând cu doze mici – 1,25 mg de 1-2 ori/zi, la mese, cu creşterea prudentă progresivă a dozelor cel mult cu 2,5 mg la 2-3 zile; ■ dozele obişnuite constituie 20-30 mg/zi, iar uneori până la 50 mg/zi, subdivizate în 4 prize; ■ pergolida se administrează inițial 50 μg, apoi câte 100-250 μg la fiecare 3 zile până la o doză de întreținere de 3 mg/zi subdivizată în 3 prize.
Contraindicațiile şi precauțiile	**Agoniştii dopaminergici necesită prudență la bolnavii cu:** ■ antecedente psihotice; ■ maladii cardio-vasculare grave (hipotensiune arterială, aritmii, infarct miocardic); ■ boala ulceroasă; ■ hemoragii digestive; ■ primul trimestru al sarcinii; ■ persoanelor ce necesită atenție; ■ asocierea cu IMAO, anticoncepționalele orale, sedativele, alcoolul.
Reacțiile adverse	**Bromocriptina şi preparatele similare pot provoca dereglări:** ■ digestive (greață, vomă, uscăciunea gurii, constipație, diaree, dureri abdominale); ■ neurologice (oboseală, amețeli, agitație, tulburări motorii minore); ■ psihice (stare confuzivă, halucinații, convulsii, dereglări de memorie); ■ cardio-vasculare (aritmii, hipotensiune arterială, spasme vasculare de tip Raynaud, congestie nazală).
Farmacocinetica	**Bromocriptina:** ■ se absoarbe bine, dar incomplet (circa 28%); ■ concentrația maximă în sânge se atinge peste 1-3 ore; ■ circa 90% se cuplează cu proteinele plasmatice; ■ practic totalmente se metabolizează cu formarea de metaboliți cu oarecare activitate; ■ metaboliții se elimină lent din organism prin bilă timp de 120 ore; ■ $T_{0,5}$ constituie circa 50 ore.

AGONIŞTII DOPAMINERGICI CU ACȚIUNE INDIRECTĂ

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Inhibitorii MAO-B - selegilina	**Mecanismul de acțiune:** Inhibă selectiv MAO-B cu diminuarea inactivării dopaminei în creier prin dezaminare oxidativă. **Efectele:** - efect antiparkinsonian moderat; - creşte şi prelungeşte efectele levodopei; - ar putea încetini evoluția bolii şi necesitatea în administrarea levodopei, ce justifică utilizarea precoce a preparatului; - poate fi asociată cu levodopa, când efectul ei diminuie sau starea clinică prezintă fluctuații mari. **Indicațiile şi regimul de dozare:** - parkinsonismul idiopatic: precoce pentru întârzierea administrării levodopei şi încetinirea evoluției maladiei; - în asociere cu levodopa la diminuarea efectului ei sau fluctuațiile mari ale stării clinice; - parkinsonismul secundar. În cazul utilizării ca monoterapie doza uzuală este de 5 mg la masa de dimineață şi la prânz. La asocierea cu levodopa doza inițială constituie 2,5 mg/zi, cu creşterea ulterioară până la 5 mg de 2 ori/zi, cu reducerea dozei levodopei. **Contraindicațiile:** - dereglări extrapiramidale (nu sunt determinate de deficitul dopaminei); - demenție progresivă,; - psihoze, diskinezii, tremor; - graviditatea, lactația; - copii până la 18 ani; - hipersensibilitate la preparat. **Reacțiile adverse:** Selegilina practic nu provoacă reacţii adverse, dar poate creşte frecvența şi intensitatea celor ale levodopei: insomnie, diskinezie, greață, hipotensiune ortostatică. Se pot constata uneori insomnie, uscăciunea gurii. **Farmacocinetica:** - se absoarbe repede din intestin, dar se supune intens primului pasaj hepatic; - se cuplează circa 95% cu proteinele plasmatice; - se distribuie rapid în țesuturi; - în procesul de metabolizare formează amfetamină şi metamfetamină, dar care la dozele terapeutice sunt în cantități mici, insuficiente pentru reacțiile adverse de tip amfetaminic; - se elimină sub formă de metaboliți prin urină, $T_{0,5}$ a selegilinei este de 2 ore.
Inhibitorii COMT – tolcapon, entacapon	**Mecanismul de acțiune:** Preparatele blochează selectiv şi reversibil COMT cu diminuarea inactivării levodopei şi dopaminei la periferie cu creşterea disponibilului de levodopă în SNC. **Indicațiile şi regimul de dozare:** - boala Parkinson – în asociere cu levodopa şi inhibitorii periferici ai dopa-decarboxilazei cu reducerea corespunzătoare a dozelor de levodopa; - tolcaponul se prescrie în doze inițiale de 100 mg de 3 ori/zi, iar dozele de întreținere constituie 100-200 mg de 3 ori/zi; - entacaponul se indică câte 200 mg de 3 ori/zi, maxim 2 g/zi în asociere cu levodopa şi carbidopa sau benserazidă.

1	2
	Reacțiile adverse: - de tip dopaminergic – greață, vomă, anorexie, diskinezii, tulburări de somn. Aceste reacții pot apărea şi la asocierea cu adrenomimeticele (epinefrină, norepinefrină, dopamină, dobutamină, alfa-metildopă) sau IMAO prin potențarea efectelor catecolaminelor endogene. **Farmacocinetica:** - **t**olcaponul se absoarbe rapid din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 60%; - practic totalmente se metabolizează; - metaboliții se elimină prin urină (60%) şi scaun (40%).
Amantadina şi preparatele similare ca antiparkin-soniene.	**Mecanismul de acțiune:** - efectul amantadinei este cauzat de creşterea eliberării şi/sau diminuarea recaptării dopaminei; - blochează receptorii NMDA-glutamatergici corticali cu diminuarea acțiunii stimulatorii excesive a acestora asupra neostriatumului în cazul deficitului dopaminei; - poate fi importantă şi acțiunea M-colinoblocantă centrală, precum şi cea neuroprotectoare. **Efectele:** Efectul antiparkinsonian se dezvoltă rapid (este deplin deja peste o săptămână de tratament) şi interesează preponderent hipokinezia şi rigiditatea. Pentru amantadină este caracteristic un efect moderat care diminue progresiv după câteva luni de tratament. **Indicațiile şi regimul de dozare:** Amantadina este indicată în parkinsonismul idiopatic şi secundar. Se prescrie preponderent la începutul tratamentului, se poate asocia la levodopa când bolnavii nu tolerează dozele optimale ale acesteia, precum şi cu anticolinergicele centrale. Preparatul se administrează în doza obişnuită de 100 mg de 2 ori/zi, iar la necesitate până la 400 mg/zi. Durata tratamentului se recomandă a fi de 3-4 săptămâni pentru a evita instalarea toleranței. În cazurile grave de parkinsonism se poate injecta intravenos câte 200 mg de 1-4 ori/zi. **Contraindicațiile şi precauțiile:** - hipersensibilitate la preparat; - graviditate, lactație; - pentru administrarea intravenoasă- miastenia gravă, glaucomul cu unghi închis. Preparatul se utilizează cu precauții în: - antecedente psihotice, epilepsie; - insufciență renală, cardiacă, edeme; - pentru perfuzia intravenoasă – glaucomul cu unghi deschis, adenomul de prostată, tahicardia, hipotensiunea arterială. **Reacțiile adverse:** - insomnie (30-40%); - ocazional – edeme ale membrelor, stări confuzionale cu sau fără halucinații, stări maniacale sau depresive, vertij, ataxie, tulburări de vorbire, hipotensiune ortostatică, palpitații, anorexie, dureri abdominale, diaree, constipație, mialgii, erupții cutanate; - la perfuzia intravenoasă se pot constata: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dizurie, greață, edeme maleolare; - la oprirea bruscă a tratamentului poate surveni exacerbarea simptomelor.

PRINCIPIILE UTILIZĂRII PREPARATELOR ANTIPARKINSONIENE

Principii generale	***Principii de selectare***
■ Tratamentul parkinsonismului este simptomatic-patogenic, complex şi pe toată viața. ■ Cu cât mai precoce se inițiază tratamentul cu atât mai eficient el este, ameliorând evoluția şi pronosticul maladiei. ■ Tratamentul se începe cu doze mici care treptat se majorează în dependență de eficacitate sau reacțiile adverse la fiecare 4-7 zile. ■ Preparatul se foloseşte atâta timp cât el este eficace şi se suportă bine. ■ Suspendarea unui preparat se face treptat. ■ Transferul de la un preparat la altul de asemenea se efectuează treptat, timp de câteva zile. În caz contrar pot surveni efecte grave. ■ Levodopa se indică în cazurile când bolnavii nu se pot deservi singuri, deoarece eficacitatea ei se menține în mediu de 5 – 7 ani.	Elecția se face individual, reieşind din recomandările următoare: ■ colinoliticele sunt preferate în: a) formele inițiale, uşoare; b) când nu se suportă levodopa; c) în asociație cu levodopa şi amantadina; d) parkinsonismul medicamentos indus de neuroleptice (iatrogen); ■ levodopa în: a) formele mai tardive ale maladiei; b) când sunt afectate ocupațiile pacientului; ■ amantadina în: a) formele uşoare; b) bolnavilor ce nu suportă levodopa; c) asociere cu levodopa şi anticolinergicele centrale; ■ selegilina în: a) formele inițiale ale maladiei pentru tratamentul precoce; b) asociație cu levodopa în evoluția fluctuantă a bolii; ■ bromocriptina în: a) formele grave de parkinsonism idiopatic şi postencefalic; b) când nu suportă levodopa; c) evoluția fluctuantă a maladiei ce nu poate fi controlată cu levodopa; ■ antihistaminicele ca adjuvante în: a) formele uşoare la pacienții de vârstă înaintată şi cei ce nu suportă colinoliticele; b) la bolnavii cu tulburări de somn după administrarea levodopei, colinoliticelor.

ANTIEPILEPTICELE

CLASIFICAREA ANTIEPILEPTICELOR DUPĂ APARTENENȚA DE GRUPĂ

I. Barbituricele şi dezoxibarbituricele - fenobarbital - benzobarbital - metilfenobarbital - metarbital - primidona	**VI. Oxazolidinele** - trimetadiona - parametadiona	**XI. Antagoniştii aminoacizilor excitanţi** - lamotrigin - tizanidina
II. Hidantoinele - fenitoina - mefenitoina - etotoina - albutoina - deltoina	**VII. Benzodiazepinele** - diazepam - clonazepam - lorazepam - fenazepam - nitrazepam	**XII. Diverse grupe** - barbexaclona - beclamida - fenacemida - feneturida
III. Minostilbenii - carbamazina - oxcarbazepina	**VIII. Inhibitoarele carboanhidrazei** - acetazolamida - sultiam	**XIII. Corticotropina şi glucocorticoizii** - vigabatrina - lamotrigina - gabapentina
IV. Preparatele ac.valproic (valproații) - acid valproic - valproat de sodiu - valpromida - valproat de calciu	**IX. Agoniştii GABA** - baclafen - vigabatrina - gabapentina - tiagabina	**XIV. Adjuvante: L-dopa, flunarizina, colinoliticele.** - excitantele SNC (cafeină, medofenoxat etc) - antioxidantele (tocoferol) - neurolepticele - trachilizantele - antidepresivele - nootropele etc.
V. Succinimidele - etosuximida - fensuximida - morsuximida - mesuximida	**X. Carbamații** - felbamat	

CLASIFICAREA ANTIEPILEPTICELOR DUPĂ ACTIVITATE

Formele de epilepsie	De elecție (cele mai eficiente)	De rezervă (eficiente)
	EPILEPSIILE GENERALIZATE	
I. Crizele majore – grand mal, mare rău epileptic	Fenobarbital, primidona, fenitoina, carbamazepina, acid valproic şi valproat de sodiu	Clonazepam, benzobarbital, beclamida, morsuximida, gabapentina
II. Crizele minore – petit mal, mic rău epileptic	Etosuximida, acid valproic şi valproat de sodiu, clonazepam	Morsuximida, acetazolamida, trimetadiona
III. Crizele mioclonice (epilepsia mioclonică juvenilă)	Fenobarbital, acid valproic, valproat de sodiu, clonazepam	Etosuximida, trimetadiona
IV. Crizele akinetice	Clonazepam, nitrazepam	Felbamat
V. Starea de rău epileptic (status epilepticus)	Diazepam	Clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoina sodică
	EPILEPSIILE PARȚIALE	
I. Crizele parțiale simple (crize jacksoniene, motorii, senzoriale, vegetative)	Fenobarbital, fenitoina, carbamazepina	Gabapentina, felbamat, lamotrigin, clonazepam, acid valproic, valproat de sodiu, sultiam, vigabatrina
II. Crizele parțial compuse (crize psihomotorii)	Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital	Clonazepam, acid valproic, valproat de sodiu, sultiam, vigabatrina, lamotrigin, gabapentina

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTIEPILEPTICELOR

Mecanismele posibile	Prepratele
I. ACȚIUNE MEMBRANOSTABILIZATOARE	
A. blocarea canalelor de sodiu cu împiedicarea depolarizării membranare	fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital în doze mari, lamotrigin, topiramat;
B. blocarea canalelor de calciu de tip T din creier cu împiedicarea depolarizării	etosuximidă, trimetadionă,valproat de natriu fenobarbital în doze mari;.
II. ACTIVAREA SITEMELOR GABA-ERGICE:	
A. Creşterea afinității GABA față de receptorii GABA-A	benzodiazepinele, barbituricele, topiramat;
B. Formarea de GABA şi inhibarea inactivării lui	valproat de natriu, acid valproic, gabapentină
C. Inhibarea inactivării GABA	vigabatrină
D. Blocarea recaptării neuronale şi gliale a GABA	tiagabină
III. INFLUENȚA ASUPRA SISTEMULUI GLUTAMATERGIC	
A. Impiedică eliberarea glutaminatului etc.	lamotrigin, fenitoină, acidul valproic, carbamazepină
B. Blocada receptorilor glutamatergici (AMPA)	topiramat
IV. ANTAGONISM CU ADENOZINA ÎN CREIER	carbamazepina
V. INHIBIȚIA CARBOANHIDRAZEI DIN FOCARUL EPILEPTIC	acetazolamida, sultiam

FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR

Parametrii	*Caracterizarea*
Absorbția	- absorbția este bună, la majoritatea rapidă cu unele excepții (fenitoină, fenobarbital); - biodisponibilitatea mare, în fond peste 90%;
Distribuția	- concentrația maximă după o priză - peste 3 – 8 ore, cea stabilă după 10 – 15 zile; - cuplarea cu proteinele plasmatice este semnificativă pentru fenitoină, diazepam, acidul valproic, acetazolamida şi neînsemnată pentru celelalte antiepileptice
Metabolismul	- metabolismul are loc exclusiv şi intensiv în ficat; - gabapentina, felbamatul, acetazolamida nu se supun metabolismului; - în procesul metabolismului o bună parte din antiepileptice (primidona, diazepamul, carbamazepina, trimetadiona) formează metaboliți activi; - unele preparate (fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, diazepamul) sunt într-o măsură sau alta inductoare enzimatice;
Eliminarea	- eliminarea remediilor antiepileptice are loc prin urină sub formă de metaboliți şi doar unele (gabapentina, acetazolamida, felbamatul) sub forma neschimbată; - perioada de înjumătățire (T0,5) este variată - de la 2 până la 90 ore (15-50 ore.)

FARMACOCINETICA ANTIEPILEPTICELOR

Preparatul	***Absorbția***	***Biodisponibilitatea***	***Timpul concentrației maxime***	***Cuplarea cu proteinele***	***Metabolizarea hepatică***	***Formarea de metaboliți activi***	***Eliminarea neschimbată prin urină***	$T_{1/2}$
Fenitoina	lentă	98% (dar poate ↓ la 20%)	3-6 ore	90%	85-50%	neactivi	variabilă cu doza	6-24 ore
Fenobarbital	lentă, completă	>90%	6-8 ore	50%	75%	neactivi	25%	99 ore
Primidona	bună	>90%	4 ore	< 20%	100%	activi (fenobarbital)	5-10%	8 ore 99 ore - fenobarbital
Diazepam	rapidă, completă	mare	1-2 ore 6-12 ore	98%	>99%	activi	< 1%	30-90 ore
Clonazepam	foarte bună	98%	3-12 ore	45%	>99%	neactivi	< 1%	23 ore
Carbamazepina	bună cu variații	70%	6-18 ore	70-80%	98-99%	activi	1-2%	15-30 ore
Acid valproic, valproat de Na	bună	>90%	1-3 ore	93%	>98%	neactivi	< 2%	14 ore
Etosuximida	bună	mare	3-7 ore	foarte puțin	75%	neactivi	25%	30-50 ore
Trimetadiona	rapidă, completă	mare	2-4 ore	practic nu se leagă	98%	activi (dimetadiona)	2%	8 ore (10 zile)
Gabapentina	rapidă	60%	-	nu se cuplează	nu metabolizează	-	totalmente	5-7 ore
Lamotrigin	rapidă şi completă		2,5 ore		intensiv	neactivi	parțial	29 ore la adulți, mai mic la copii
Acetazolamida	rapidă		2-3 ore	90-95%	nu se metabolizează	-	majoritatea	2,4-5,8 ore
Felbamat	bună		2-6 ore	22-25%	parțial		majoritatea	15-23 ore

FENITOINA CA ANTIEPILEPTIC

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	● crizele majore şi focale, îndeosebi jacsoniene; ● alte forme de epilepsie cu excepția crizelor minore şi mioclonice; ● se consideră de elecție la copii peste 5 ani şi adulți; ● în crizele majore se poate asocia cu fenobarbital prin sumarea efectelor şi corecția dezavantajelor fiecăruia (fenobarbitalul va combate fenomenele focale reziduale, care pot rezista fenitoinei, iar fenitoina va fi efectivă față de crizele psihomotorii care nu pot fi influențate de fenobarbital); ● nevralgii trigeminale (deşi nu are efect analgezic propriu-zis), aritmiile cardiace, (induse de glicozidele cardiace**).**
Regimul de dozare	■ Fenitoina ca antiepileptic se indică câte 100 mg de 2 ori/zi, la mese, cu creşterea progresivă a dozei câte 25-30 mg/zi, la început la o săptămână, apoi la 2 săptămâni. ■ Dozele de 300 mg/zi realizează concentrații de 10 µg/ml, iar cele de 500 mg/zi – de 20 µg/ml, care se fracționează în 2-3 prize. ■ La copii sunt recomandate doze de 5-15 mg/kg intern în 1-2 prize. ■ În starea de rău epileptic se foloseşte fenitoina sodică sau fosfenitoina prin administrare lentă a 150-250 mg (cel mult 50 mg/min) suplimentând la necesitate încă 100-150 mg peste 30 min. La copii dozele recomandate constituie 10-15 mg/kg/zi.
Reacțiile adverse	■ Neurologice: ataxie, diplopie, vertij, tulburări vizuale, stare confuză, nistagm, nevrite periferice, mişcări coreiforme reversibile; ■ Digestive: anorexie, greață, vomă, gingivită hipertrofică, necroză hepatică; ■ Hematologice: trombocitopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie, limfoadenopatie; ■ diverse: acnee, hirsutism, erupții cutanate, sindrom lupoid, ■ Hipovitaminoze: D (osteoporoză, osteomalacie), K (hemoragii prin hipoprotrombinemie), Bc (anemie megaloblastică) etc. ■ I/v – hipotensiune arterială, inhibarea SNC;

BARBITURICELE CA ANTIEPILEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Indicațiile	■ Preparatele din această grupă sunt eficiente în: - majoritatea formelor de epilepsie; - uneori chiar şi în crizele minore. - Fenobarbitalul este de elecție la copiii sub 5 ani cu crize majore. - Este avantajoasă asocierea cu fenitoina în formele generalizate de epilepsie asociate cu crize psihomotorii, neinfluențate de fenobarbital.
Regimul de dozare	■ Tratamentul cu fenobarbital se începe cu doze mici de 60 mg/zi la adult şi 4 mg/kg/zi la copil; ■ cu creşterea dozei la intervale de 2 săptămâni până la 300 mg/zi (doza medie 120 mg/zi) la adulți şi 4-8 mg/kg/zi la copii; ■ Dozele sunt repartizate mai frecvent în 2-3 prize pentru a evita picurile plasmatice responsabile de sedare şi somnolență. ■ În cazul necesității unui control rapid al convulsiilor se poate injecta intramuscular o doză de 2-6 mg/zi la adulți şi 4-8 mg/zi la copii, continuând din a doua zi cu doza de întreținere uzuală.

1	2
Reacțiile adverse:	■ neurologice: sedare, somnolență, dificultăți şcolare, iritabilitate, tulburări mintale, nistagm, ataxie; ■ hipovitaminoze: D(osteomalacie), Bc (anemie megaloblastică), K (hemoragii la nou-născuți); ■ sindromul de suspendare; ■ diverse: erupții cutanate, acnee, hirsutism; ■ sedarea şi somnolența sunt principalele efecte nedorite, care pot fi supărătoare la începutul tratamentului şi când se măresc dozele, dar care se anihilează în cazul tratamentului cronic; ■ în unele cazuri la adulți pot fi semnalate paradoxal fenomene de iritabilitate şi dereglări mintale, iar la copii dificultăți şcolare; ■ la adolescenți se pot semnala mai frecvent acnee şi hirsutism; ■ datorită inducției enzimatice pot surveni simptome de hipovitaminoză D (osteomalacie), K (hipoprotrombinemie cu hemoragii la nou-născuții de la mame ce primesc fenobarbital) şi a acidului folic (anemie megaloblastică).

CARBAMAZEPINA CA ANTIEPILEPTIC

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	■ în crizele majore şi parțiale; ■ în nevralgiile trigeminale şi glosofaringiene; ■ în neuropatiile diabetice; ■ în psihozele maniacal-depresive ca normotimic.
Regimul de dozare	■ Tratamentul cu carbamazepină se începe cu 100 mg de 2 ori/zi cu creşterea în câteva zile până la 400-2000 mg/zi (doza medie – 600 mg/zi) subdivizată în 1-4 prize. ■ La copii sub 3 ani doza nu depăşeşte 200 mg/zi, iar la ceilalți doza inițială constituie 5 mg/kg/zi, doza de întreținere – 10-25 mg/kg/zi în 1-2 prize.
Reacțiile adverse	■ sedare, somnolență, amețeli, diplopie, ataxie, tulburări mintale, iritare gastrică; ■ la doze mai mari – uscăciune în gură, tulburări de vedere, osteoporoză, osteomalacie, anemie megaloblastică, hemoragii, reacții idiosincrazice (erupții cutanate eritematoase, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, leucopenie, disfuncție hepatică cu icter); ■ rar sau foarte rar - hiponatriemie, hipertensiune arterială, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă, sindrom lupoid, dermatită exfoliativă.
Contraindicațiile	■ bloc atrio-ventricular; ■ insuficiență cardiacă; ■ afecțiuni hepatice grave; ■ primele trei luni de sarcină; ■ asocierea cu băuturile alcoolice; ■ cu prudență la vârstnici, la persoanele ce necesită atenție sporită în activitatea profesională; ■ crize minore şi mioclonice (le poate agrava).

VALPROAȚII CA ANTIEPILEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	■ Acidul valproic este eficient în toate formele de epilepsie, inclusiv şi în crizele minore. ■ Acidul valproic este de elecție la bolnavii care asociază crize minore şi majore de epilepsie.
Regimul de dozare	■ Valproații (acidul valproic, valproatul de natriu şi formele enterosolubile care conțin ambele preparate) se folosesc: ■ în doze inițiale de 250 mg de 2 ori/zi, cu creşterea treptată la fiecare 2-3 zile până la 500-3000 mg/zi (în mediu 1000 mg/zi), repartizate în 1-2 prize; ■ la copii se începe cu 10 mg/kg până la 15-40 mg/kg/zi; ■ valproatul de natriu poate fi administrat la necesitate intravenos prin administrare lentă sau perfuzie. La adulți se începe cu 10 mg/kg cu majorarea la necesitate până la 2,5 g/zi. La copii doza recomandată este de 20-30 mg/kg/zi.
Reacțiile adverse	■ anorexie, greață, vomă, epigastralgii; ■ rar – majorarea apetitului cu creştere ponderală, somnolență, ataxie, tremor, alopecie temporară, majorarea fosfatazei alcaline şi transaminazelor, erupții cutanate; ■ rareori efecte adverse grave ca : hepatită, necroză hepatică acută, pancreatită, trombocitopenie, hipofibrinogenemie, stare de stupoare şi comă; ■ la utilizarea în timpul gravidității s-au constatat cazuri de spina bifida, malformații cardio-vasculare, orofaringiene şi digitale.
Contraindicațiile	■ maladiile hepatice; ■ insuficiența hepatică şi pancreatică; ■ afecțiunile organice ale SNC; ■ hipersensibilitatea la preparate; ■ prudență în sarcină.

LAMOTRIGINA CA ANTIEPILEPTIC

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	Lamotriginul este un antiepileptic cu spectru larg, utilizat în deosebi în: ▪ crizele parțiale cu sau fără generalizare secundară ca adjuvant sau monoterapie; ▪ crizele majore.
Regimul de dozare	▪ Dozele inițiale constituie 25 mg/zi, care se cresc cu 50 mg la interval de 2 săptămâni, iar cele medii sunt de 100-200 mg/zi în 1-2 prize. La copii doza de întreținere este de 5-15 mg/kg în monoterapie şi 1-5 mg/kg în asociere cu acidul valproic.
Reacțiile adverse	▪ frecvent - amețeli, tulburări de vedere, ataxie, greață, vomă, erupții cutanate; ▪ ocazional – sindrom Stevens-Johnson, coagulopatie vasculară diseminată, leziuni hepatice şi renale severe.

BENZODIAZEPINELE CA ANTIEPILEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	▪ Clonazepamul este eficace în toate formele de epilepsie, dar utilizarea este limitată din cauza dezavantajelor cunoscute pentru benzodiazepine. ▪ Diazepamul, lorazepamul şi clonazepamul s-au dovedit cele mai eficace în starea de rău epileptic. ▪ Diazepamul şi clonazepamul, din cauza efectului scurt şi rapid, la injectarea intravenoasă se asociază cu fenitoina sodică, ▪ lorazepamul are un efect mai durabil în comparaţie cu diazepamul.
Regimul de dozare	▪ În tratamentul de durată clonazepamul se administrează intern, începând cu doze mici de 0,5 mg la amează şi seara la adulţi şi 0,5 mg seara la copii. ▪ La necesitate, dozele se cresc progresiv, la interval de 3-7 zile până la 2-8 mg/zi (în mediu 4 mg/zi, dar nu mai mult de 20 mg/zi) la adulţi şi 1-4 mg/zi (dar nu mai mult de 0,2 mg/kg/zi) la copii, subdivizate în 2-3 prize cu o doză mai mare seara pentru a evita somnolența din timpul zilei. ▪ În starea de rău epileptic clonazepamul se injectează intravenos foarte lent, câte 0,25-0,5 mg la copii, 1 mg la adulţi, care se pot repeta intravenos sau intramuscular de 4-6 ori/zi. ▪ Diazepamul, cu acest scop se poate injecta prin bolus câte 10-20 mg la adulţi şi copii peste 5 ani, cu repetarea dozei la necesitate peste 30-60 min. Este posibilă şi introducerea prin perfuzie venoasă în doze de 3 mg/kg în decurs de 24 ore.
Reacțiile adverse	▪ Printre reacţiile adverse importante este efectul sedativ (somnolență, dizartrie, hipotonie, ataxie etc.) care este frecvent la începutul tratamentului şi limitează majorarea dozelor; ▪ la copii, în unele cazuri, se pot constata fenomene de excitație, cu agitație, iritabilitate şi agresivitate, la sugari - hipersalivație şi hipersecreție traheobronşică; ▪ tratamentul de durată este responsabil de dezvoltarea toleranței şi dependenței medicamentoase; ▪ uneori au fost relevate creşterea în pondere şi a transaminazelor; ▪ la injectarea intravenoasă rapidă se poate provoca colaps şi inhibarea respirației.

CARBAMAZEPINA CA ANTIEPILEPTIC

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	▪ Etosuximida, morsuxumida, mesuximida şi fenosuximida se folosesc preponderent în crizele minore şi uneori în crizele mioclonice. ▪ De regulă este un preparat de linia a doua datorită faptului că acidul valproic este mai bine suportat.
Regimul de dozare	▪ Dozele inițiale la adulţi şi copii peste 6 ani sunt 500 mg/zi, iar la cei sub 6 ani – 250 mg/zi, cu creşterea a câte 250 mg la intervale de 4-7 zile până la 500-2000 mg/zi (în mediu 1000 mg/zi) la adulţi şi 15-30 mg/kg/zi la copii, subdivizate în 1-2 prize.
Reacțiile adverse	▪ frecvent – dereglări dispeptice (greață, vomă, epigastralgii, anorexie, sughiț); ▪ uneori la doze mari – oboseală, cefalee, amețeli, euforie, fenomene de excitație; ▪ rareori – reacții idiosincrazice (pot fi severe) – erupții cutanate, eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, pancitopenie; ▪ ocazional: sindrom lupoid, sindrom Stevens-Johnson.

ANALOGII ACIDULUI GAMA-AMINOBUTIRIC (VIGABATRINA, GABAPENTINA, PROGABIDA) CA ANTIEPILEPTICE.

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	■ Vigabatrina este utilizată: - preponderent ca adjuvant în formele refractare de epilepsie, îndeosebi în crizele parțiale cu sau fără generalizare; - în spasmele infantile şi sindromul West (asociază spasme, hipsaritmie şi un grad de retardare mintală). ■ Gabapentina se indică în formele refractare de crize parțiale cu sau fără generalizare secundară. Crizele minore pot fi agravate. ■ Progabida este folosită în crizele majore şi parțiale rezistente la alte antiepileptice.
Regimul de dozare	■ Vigabatrina la adulți se prescrie în doze inițiale de 2 g/zi până la 2-4 g/zi în 1-2 prize. La copii dozele inițiale sunt de 40 mg/kg/zi cu majorare până la 80-100 mg/kg/zi. ■ Gabapentina se administrează inițial câte 300 mg, apoi se creşte la necesitate cu 300 mg/zi până la 2400 mg/zi.
Reacțiile adverse	<u>La vigabatrină</u> pot fi semnalate: - relativ frecvent – somnolență şi oboseală, amețeli, nervozitate, cefalee, depresie; - rareori – fenomene psihotice, tulburări de memorie, agitație (la copii), diplopie, tulburări digestive, fenomene neurologice. <u>Gabapentina</u> poate fi responsabilă frecvent de: somnolență, amețeli, cefalee, tremor, diplopie, ataxie, nistagm, rinită, greață, vomă. <u>Progabida</u> poate provoca, îndeosebi la începutul tratamentului, somnolență, amețeli, dereglări dispeptice, afectarea ficatului.

FELBAMATUL ŞI TOPIRAMATUL CA ANTIEPILEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	■ Felbmatul inhibă reacțiile centrale la glutamat şi le potențează pe cele de la acidul gama-aminobutiric. ■ Topiramatul blochează canalele de natriu, intensifică influxul ionilor de clor la activarea GABA-receptorilor şi reduce activarea receptorilor AMPA-glutamatergici, precum şi inhibă slab carboanhidraza. ■ Felbamatul se foloseşte ca monoterapie şi terapie adjuvantă în crizele parțiale rezistente la alte antiepileptice, precum şi la copii cu sindrom Lennox-Gastaut (asociere de mai multe tipuri de convulsii). ■ Topiramatul poate fi eficace în toate tipurile de epilepsie, precum şi în sindromul Wet şi Lennox-Gastaut.
Regimul de dozare	■ Dozele inițiale pentru felbamat constituie 1,2 g/zi cu majorare până la 3,6 g/zi în 3-4 prize. La copii se incepe cu 15 mg/kg/zi , iar ca întreținere – 45 mg/kg/zi.
Reacțiile adverse	■ Felbamatul este un antiepileptic comparativ toxic, din care cauză este un preparat de rezervă. Ca reacții adverse se constată: anemie aplastică letală, insuficiență hepatică acută. ■ Topiramatul se suportă bine. Pot fi semnalate: somnolență,oboseală, iritabilitate, pierdere în pondere.

PRINCIPIILE UTILIZĂRII RAȚIONALE ALE ANTIEPILEPTICELOR

Principii generale	*Principii de dozare*
■ Preparatele antiepileptice se indică când crizele sunt frecvente, dar nu atunci când acestea sunt rare sau provocate de factori neobişnuiți, care pot fi evitați (oboseala, unele infecții, insomnia, unele medicamente, băuturile alcoolice). ■ La administrarea antiepilepticelor e necesar de luat în considerație proprietățile farmacocinetice ale preparatelor. ■ Pentru multe preparate există o corelație între concentrațiile plasmatice şi efectele terapeutice sau toxice. Din aceste considerente determinarea nivelului plasmatic (în orele dimineții, înaintea primei prize) poate contribui la corecția tratamentului. ■ La asocierea preparatelor antiepileptice între ele şi cu alte medicamente se pot constata interacțiuni medicamentoase de tip farmacodinamic, dar îndeosebi de ordin farmacocinetic. ■ Se vor evita preparatele ce pot mări pragul convulsiv. ■ Medicația antiepileptică, datorită administrării de durată, poate fi responsabilă de un şir de reacții adverse uneori destul de severe. ■ Din aceste considerente e necesară o monitorizare strictă a inofensivității preparatelor antiepileptice.	■ Schemele de tratament şi dozele preparatelor trebuie selectate minuțios pentru a obține o eficacitate maximă cu reacții adverse minime. ■ Se recomandă de obicei monoterapia, ce asigură eficacitatea la 70-80% pacienți, manifestată la circa 50% prin suprimarea crizelor şi încă la 20-30% prin reducerea intensității şi frecvenței crizelor. ■ Monoterapia permite de a controla mai uşor eficacitatea şi inofensivitatea preparatului. ■ Dozele se stabilesc individual începând cu doze mici, treptat majorând cu trecerea la dozele de întreținere după căpătarea efectului stabil. ■ După obținerea efectului scontat, schema de tratament trebuie simplificată pentru a reduce riscul toxic şi a uşura complianța bolnavului. ■ Dacă crizele sunt suprimate timp de 2-4 luni se poate încerca întreruperea treptată, timp de câteva săptămâni a tratamentului. E necesar de a avea în vedere că în aceste situații în 30-50% cazuri sunt posibile recăderile. ■ Pacienții trebuie să respecte strict dozele şi regimului de dozare. Orice eşec în administrarea tratamentului sau întreruperea lui bruscă pot provoca starea de rău (răul epileptic). ■ Suspendarea sau trecerea de la un preparat la altul se face treptat (micşorând unul şi majorând celălalt) pe o perioadă cu atât mai lungă cu cât perioada de înjumătățire a preparatului este mai scurtă. ■ La necesitate se pot asocia alte preparate după modalitatea obişnuită ca şi în cazul primului antiepileptic.

ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (MIORELAXANTELE CENTRALE)
Clasificarea

Benzodiazepinele	**Agoniştii GABA**	**Derivații de benzoxalonă**	**Diverse grupe**
- diazepam - tetrazepam - fenazepam	- fenibut - baclofen	- clorzoxazona - miolgina	- tolpirison - mefenezina - meprobamat - tizanidina

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A EFECTULUI MIORELAXANT AL ANTISPASTICELOR MUSCULATURII STRIATE

Preparatele	*Mecanismul de acțiune*	*Particularitățile efectului miorelaxant*
Benzodiazepinele	1. Interacționează cu receptorii benzodiazepinici cu modificarea sensibilității receptorilor GABA tip A şi amplificarea acțiunii acidului gama-aminobutiric în creier şi măduvă. În rezultatul facilitării acțiunii GABA are loc deschiderea canalelor de clor cu influxul acestor ioni în celule, urmat de o hiperpolarizare a membranei cu inhibiție presinaptică consecutivă; 2. E posibilă stimularea eliberării endogene de GABA; 3. Diminuarea răspunsului alfa-motor la acțiunea glutamatului.	1. Inhibă reflexele spinale mono- şi polisinaptice; 2. Manifestă influență asupra structurilor centrale (formația reticulată etc) precum şi directă asupra măduvei spinării; 3. Sunt eficace în stările spastice de origine centrală şi periferică.
Agoniştii GABA	1. Reprezintă agonişti pentru receptorii GABA tip B (ce nu sunt cooptați cu canalele ionilor de clor) prin intermediul cărora realizează o hiperpolarizare a membranelor neuronale prin creşterea conductibilității pentru kaliu; 2. Hiperpolarizarea membranei prin blocarea canalelor şi influxului calciului prin membrana presinaptică cu micşorarea eliberării mediatorilor stimulatori la nivelul neuronilor alfa şi intercalari.	1. Dozele terapeutice inhibă refexele mono- şi polisinaptice; 2. Efect preponderent asupra măduvei spinării; 3. Posedă efect analgezic, atribuit inhibiției eliberării substanței P; 4. Eficacitatea este mai slabă în stările spastice de origine centrală.
Derivații de benzoxazolonă	Blochează căile polisinaptice excitatorii spinale şi supraspinale. Sunt inhibate reflexele medulare polisinaptice, mai puțin cele monosinaptice.	1. Sunt inhibate preponderent căile polisinaptice şi mai puțin cele monosinaptice spinale; 2. Eficacitatea este mai superioară la doze terapeutice mari şi asocierea cu analgezicele antipiretice şi antiinflamatoarele nesteroidiene.
Diverse grupe		
Tizanidina	Posibil este cauzat de micşorarea eliberării aminoacizilor excitanți din neuronii intercalari cu blocarea căilor polisinaptice medulare.	1. Eficace în stările spastice cronice de origine spinală şi cerebrală; 2. Combate spasmele musculare dureroase şi convulsiile clonice; 3. Reduce rezistența musculară la mişcările pasive şi creşte forța mişcărilor musculare; 4. Nu influențează transmisiunea neuromusculară.
Tolpireson	1. Influență inhibitorie asupra formației reticulare caudale. 2. Efect N-colinolitic central.	1. Blocada căilor polisinaptice medulare; 2. Efect spasmolitic şi vasodilatator periferic slab; 3. Poate fi eficient în epilepsie şi dereglări psihice, cauzate de encefalopatie, la copii.

ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (MIORELAXANTELE CENTRALE)

Grupele de preparate	***Indicațiile***	***Regimul de dozare***
I. Benzodiazepinele **diazepam** **fenazepam**	- stări de tensiune psihică însoțite de hipertonie musculară; - stări spastice de natură neurologică; - stări spastice reactive, în deosebi de natură reumatică (sin-dromul vertebral, poliartrită cronică progresivă şi artroză); - stări spastice prin leziuni spinale; - stări spastice la hemiplegici; - stări spastice la copii cu infirmitate motorie cerebrală; - stări spastice cu spasme flexoare intermitente dureroase; - afecțiuni traumatice ale măduvei cu para- sau hemiplegie, dereglări choreice.	De regulă, peroral începând cu doze mici (2mg de 2 ori /zi) care cresc treptat (câte 2mg la câteva zile) până la 10mg de 3 ori/zi sau apariția efectelor nedorite. Ocazional (în spasmele musculare hiperalgice din lumbago acut) se poate administra intramuscular sau intravenos lent, cu prudență, a câte cel mult 4 doze pe zi.
tetrazepam	- afecțiunile articulațiilor, tendoanelor cu sindrom doloros; - stări spastice în coxartroză, boala Behterev; - dureri cronice mecanice ale coloanei vertebrale; - nevralgii cu sindrom doloros; - chinetoterapia.	Intern, câte 50-150 mg/zi, în dependență de simptomele maladiei. La necesitate doza se poate majora. În cazul chinezoterapiei se reco-mandă câte 50mg cu o oră înainte de proce-dură.
II. Agoniştii GABA **Baclofen**	- sări spastice la bolnavi cu para– sau tetraplegie prin scleroză în plăci; - hipertonie musculară spastică în medulopatii de origine infecțioasă, degenerativă, traumatică, neoplazică; - spasmele flexoare şi extensoare dureroase; - stări spastice de origine centrală (eficacitate mai slabă).	De regulă, se începe cu doze mici (5mg 2-3 ori/zi), treptat crescând cu 5mg la fiecare 3 zile până la doze de 5-10mg 4 ori/zi sau chiar 80-100mg/zi în condiții de staționar. Se recomandă de ingerat în timpul mesei sau cu lapte.
III. Derivații de benzoxazonă **Clorzoxazona** **Miolgina**	- stări spastice reactive; - stări spastice reumatice (lombalgii, torticolis acut, contractura reflexă în artroză, artrite, periartrite); - spasme musculare postraumatice (luxații, fracturi, rupturi musculare); - pentru recuperarea bolnavilor cu sechele neurologice, reumatice, traumatice.	Obişnuit enteral câte 250mg 3-4 ori/zi, în unele cazuri se poate creşte doza până la 0,5-0,75g de 3-4 ori/zi. Miolgina - câte 1-2 capsule de 3 ori/zi.
IV. Diverse grupe **Tizanidina**	- spasme musculare dureroase cauzate de afecțiunile statice şi funcționale ale coloanei vertebrale; - spasme musculare după intervenții chirurgicale (hernia de disc etc.); - stări spastice neurologice (scleroză multiplă, medulopatia cronică, ictus etc.); - convulsii de geneză cerebrală.	În primele două indicații sunt eficiente doze de 2-4 mg 3 ori/zi, iar în cea de a treia – inițial câte 6 mg/zi care treptat se vor creşte câte 2-4mg la un interval de 3-4 zile până la dozele de 12-24 mg în 24 ore în 3-4 prize. Doza maximă 36mg/zi
Tolperison	- Spasme musculare în afecțiunile neurologice (leziuni piramidale, scleroză multiplă, mielopatie, encefalomielită etc.); - spasme şi contracturi musculare, rigiditate; - maladii vasculare obliterante (endarterita obliterantă, boala Raynand etc.); - consecințele dereglărilor inervației vasculare (acrocianoză etc)	Se începe câte 50mg (un drajeu) 2-3 ori/zi, treptat crescând doza pînă la 100mg 2-3 ori/zi, în cure de 3-4 săptămâni cu întreruperi de 2-3 luni. La copii dozele sunt de 2 ori mai mici ca la adulți

ANTICONVULSIVANTELE

Preparatul	*Sinonimele*	*Forma de livrare*
ANTICONVULSIVANTELE SIMPTOMATICE		
Hexobarbital sodic	Hexenal	Flacoane 1,0g
Diazepam	Sibazon, Valium, Relanium, Seduxen, Apaurin	Fiole sol. 0,5%-2 ml Supozitoare 0,005 g Tuburi rectale 5 (10) mg/2,5ml
Cloralhidrat	Aquachloral, Chloradorm, Noctec	Supozitoare rectale 0,324; 0,5 şi 0,648.
Sulfat de magneziu	Magnesii sulfas	Fiole sol. 25%-5ml şi 20%-5 (10) ml
Lidocaină	Lidocainum hidrochloridum, Xicaina	Fiole sol. 0,5%-5 şi 10ml; 1%-2 şi10ml; 2% - 2, 5 şi 10ml; 10%-2ml.
Oxibutirat de Na	GOMK	Flacoane 37,5 şi 50ml (1ml-0,667g) Fiole 20%-10ml
Clorpromazină	Aminazina, Largactil, Plegomazin B, propafenin, Fenactil, Clorazin	Fiole 2,5% 1; 2; 5 şi 10ml
Suxametoniu iodid	Ditilina, Leptosuccin, Listenon, Mio-relaxin, Clorsccilin	Fiole sol. 2%-5 şi 10ml
ANTIPARKINSONIENELE		
Levodopă	Dopaflex, Levopa	Capsule şi compr. 0,25 şi 0,5g
Madopar	Madopar Roche	Compr. Nr.30 şi 100 ce conțin 200 mg levodopă şi 50mg benserazid
Bromocriptină	Bromergon, Serocriptine, Parlodel, Pravidel	Compr. 0,0025; 0,01 şi 0,025 g
Selegilină	Cognitiv, Jumex	Compr. filmate 0,005 şi 0,01 g
Amantadină	Midantan, Viregit-K	Compr. filmate 0,1g
Trihexifenidil	Ciclodol, Aparcan, Parkinsan, Parkopan, Romparkin, Artan	Compr. 0,001, 0,002 şi 0,005g
ANTIEPILEPTICELE		
Fenobarbital	Luminal, Lepinal, Gardenal, Sevenal, Sevenaletta	Compr. 0,015, 0,05 şi 0,1; pentru copii 0,005; Fiole – 40mg/1ml şi 100mg/2ml.
Fenitoină	Difenina, Dilantina, Phenhydan	Compr. 0,117 g Fiole sol. 5%-5ml şi 1,5%-50ml
Carbamazepină	Azepal, Epileptisin, Taver, Finlepsin, Tegretol, Stazepin	Compr. 0,1 şi 0,2 g
Valproat de sodiu	Convulex, Acediprol, Convulsofin, Depakin, Orfiril	Compr.0,15; 0,2; 0,3 şi 0,5 g Capsule 0,15 şi 0,3 g
Etosuximidă	Asamid, Picnolepsin, Ronton, Suxilep	Capsule 0,25 g Flacoane 50ml (pentru uz intern)

Preparatul	***Sinonimele***	***Forma de livrare***
Trimetadionă clorid	Trimetina, Trepal, Ptimal, Troxidon, Edion	Pulbere
Acetazolamidă	Diacarb, Dehidratin, Diamox, Diuramid, Neframid, Fonurit	Compr. 0,25 g
Clonazepam	Antilepsin, Rivotril	Comprimate 0,001
Lamotrigin	Lamictal	Compr. 0,025; 0,05 şi 0,1 g
ANTISPASTICELE MUSCULATURII STRIATE (MIORELAXANTELE CENTRALE)		
Fenazepam	Adumbran, Nozepam, Oxazepam, Tazepam	Compr.0,0005; 0,001; 0,0025
Tetrazepam	Miolastan	Compr.0,05
Baclofen	Lioresal, Spastin, Baclon	Compr.0,01 şi 0,025
Clorzoxazonă	Paraflex	
Miolgină		Capsule ce conțin 0,3 acetamino-fen şi 0,25 clorzoxazonă
Tizanidină	Sirdalud	Compr.0,002; 0,004 şi0,006
Tolperison	Midocalm, Midefon, Miodam, Menopatol	Drajee 0,05 Fiole 1ml ce conține 0,1 tolperison şi 0,0025 lidocaină.

ANALGEZICELE

Analgezicele sunt preparate medicamentoase ce prin diverse mecanisme de acțiune blochează apariția sau transmiterea impulsurilor nervoase în SNC şi modifică perceperea emoțională a durerii.

CLASIFICAREA ANALGEZICELOR

I. În dependență de geneza efectului analgezic şi mecanismele implicate:

Grupa de analgezice	***Preparatele sau grupele de preparate***
Analgezice propriu-zise	1. cu acțiune centrală: - analgezicele opioide; - analgezicele neopioide; - analgezicele mixte (mecanism opioid şi monoaminergic) 2. cu acțiune periferică: - analgezicele antipiretice (inhibitorii ciclooxigenazei).
Coanalgezice– medicamente, care fiind asociate cu analgezicele propriu-zise produc o potențare a analgeziei	- antidepresivele triciclice; - neurolepticele; - miorelaxantele; - calcitonina; - anticonvulsivantele; - blocantele canalelor calciului etc.
Paraanalgezice – medicamente, care de rând cu efectele farmacologice de bază manifestă şi acțiune analgezică nespecifică	- glucocorticoizii (în dureri inflamatorii); - nitrații (în accesele anginoase); - antiacidele (în durerile ulceroase); - triptanii (în accesele migrenoase); - acetazolamida (în durerile glaucomatoase) etc.

PREPARATELE ANALGEZICE PROPRIU-ZISE

Grupele	***Grupe şi preparate***
I. **Preparatele cu acțiune preponderent centrală**	**A. Analgezicele opioide**: morfină, trimeperidină, meperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, metadonă, dextromoramidă, dextropropoxifen, butorfanol, buprenorfină, pentazocină, piritramid etc. **B. Analgezicele neopioide** ▪ Derivații paraaminofenolului sau analgezice antipiretice: *paracetamol,* fenacetină şi preparatele combinate (citramon, solpadein, coldrex, saridon, panadol etc.). ▪ Preparate din diverse grupe: clonidină, amitriptilină, imipramină, ketamină, carbamazepină, valproat de natriu, baclofen, somatostatină, difenhidramină. **C. Analgezice cu acțiune mixtă:** tramadol
II. **Preparatele cu acțiune preponderent periferică**	**A.** Derivații acidului salicilic: acid acetilsalicilic, salicilamidă, metilsalicilat. **B.** Derivații pirazolonei: metamizol şi preparatele combinate (baralgină, spasmalgon, plenalgină etc.), fenilbutazonă etc. **C.** Derivații acidului acetic: ketorolac. **D.** Diverse grupe: ketoprofen, dexketoprofen, nefopan. **E.** Antiinflamatoarele nesteroidiene: ▪ neselective: diclofenac, ibuprofen, indometacină, diclofenac, acid niflumic, piroxicam etc.; ▪ selective: nimesulid, celecoxib etc.

CLASIFICAREA ANALGEZICELOR OPIOIDE

I. După structura chimică chimică

Grupa	*Preparatele*
Derivații fenantrenei	morfină, hidromorfon, oximorfon, omnopon, codeină, hidrocodon, oxicodon, nalbufină, buprenorfina.
Derivații fenilheptilaminei (difenilmetanului)	metadonă, dextropropoxifen, piritramid, dextromoramidă
Derivații fenilpiperidinei	trimeperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil,remifentanil,difenoxilat, petidină
Derivații morfinei	levorfanol, butorfanol
Derivații acidului ciclohexan-carbonic	tilidină
Derivații benzomorfanei	pentazocină, dezocină
Diverse grupe	tramadol

II. După afinitatea față de receptorii opioizi

Grupa	*Preparatele*
Agonişti puternici (μ şi κ).	morfină, hidromorfonă, oximorfonă, metadonă, dextromoramidă, piritramid, tilidină, fentanil, sufentanil, alfentanil,levorfanol
Agonişti medii şi slabi (μ şi κ)	trimeperidină, codeină, oxicodonă, petidină, dextropropoxifen, tilidină
Agonişti parțiali şi agonişti-antagonişti	buprenorfină, butorfanol, pentazocină, nalbufină, nalorfină
Antagonişti	naloxonă, naltrexonă, nalmefină, diprenorfină

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A ANALGEZICELOR OPIOIDE

Parametrii	*Calea parenterală*	*Calea enterală*
I după activitatea analgezică (doze echivalente)		
1) slab active	30-100 mg trimeperidină, pentazocină, tramadol, petidină, codeină, tilidină	180-300 mg trimeperidină, pentazocina, petidină
2) active	5-10 mg morfină, metadonă, piritramidă, dextramoramidă, nalbufină	50-100 mg morfină, dextropropoxifen, tramadol, tilidină
3) foarte active	0,01-4 mg fentanil, sufentanil, lofentanil, alfentanil, butorfanol, buprenorfină, levorfanol	5-20 mg metadonă, dextromoramidă, buprenorfină, piritramidă
II după durata acțiunii		
1) scurtă	20-45 min. fentanil, alfentanil, sufentanil	3-4 ore trimeperidină, petidină, pentazocină, tramadol
2) medie	3-5 ore morfină, tramadol, trimeperidină, dextromoramidă, butorfanol, pentazocină, petidină, metadonă	4-6 ore morfină, metadonă, dextromoramidă, dextropropoxifen, piritramidă
3) lungă	6-8 ore buprenorfină	6-8 ore buprenorfină

TRANSMISIA OPIOIDERGICĂ ESTE O TRANSMISIE MODULATOARE ŞI REALIZEAZĂ HETEROTRANSMISII CU UN ŞIR DE ALTE TRANSMISII (adrenergică, dopaminergică, serotoninergică, GABA-ergică, peptidergică) CU REGLARE RECIPROCĂ

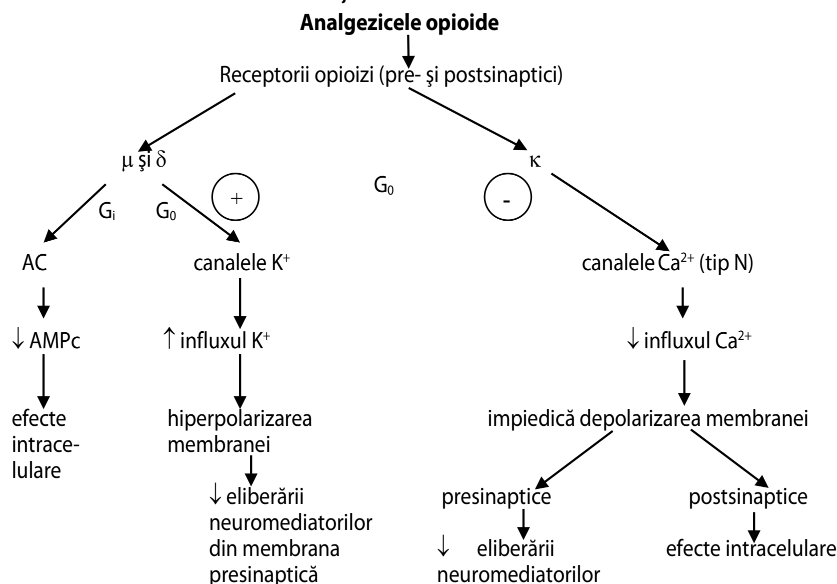
FIZIOLOGIA TRANSMISIEI OPIOIDERGICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Neuromediatorii	a) enkefaline – met- şi leu-, sunt pentapeptide; b) endorfine – α, β, γ,sunt polipeptide; c) dinorfine – A-B,sunt polipeptide d) endomorfine –1,2, sunt tetrapeptide
Precursorii mediatorilor	**A. Componența:** Proopiomelanocortina → endorfine α, β, γ, (POMC) ACTH, MSH α, β, γ, Proenkefalina → met- şi leuenkefalina Prodinorfina → dinorfine A-B **B. Biosinteza:** Are loc în ribozomii neuronilor cerebrali la nivelul corpului celular şi în dendrite. POMC se sintetizează preponderent în hipofiză, iar proenkefalină şi în măduva spinării. **C. Depozitarea:** Se depozitează în veziculele reticului endoplasmatic **D. Scindarea:** Precursorii se transformă în neuropeptide active în corpul neuronal, în timpul transportului axonal, la nivelul terminațiilor axonale, sub acțiunea succesivă a enzimelor de tipul aminopeptidazelor şi carboxipeptidazelor.
Neuropeptidele	**A. Localizarea** 1. Derivații din POMC sunt localizați în: hipofiză, nucleul arcuat, sistemul limbic, nucleul caudat al tractului solitar, nucleul reticulat lateral. 2. Derivații din proenkefalină sunt localizați în: formația reticulată, substanța cenuşie periapenductală, hipotalamus, hipofiză, nucleul vestibular mijlociu, nucleul parabrahial, hipocamp, substanța neagră, amigdală, nucleul striat, nucleul olfactiv anterior, septul lateral, mai multe zone corticale. Enkefalinele se află şi în țesuturile periferice: medulosuprarenală, inimă, plămâni, pancreas, ganglionii mezenterici şi intramurali, celulele endocrine intestinale. 3) Derivații din prodinorfine sunt localizați în: nucleul formației reticulate, substanța cenuşie periapeductală, nucleii hipotalamici, hipofiză, nucleul striat, hipocamp, cortex. **B. Depozitarea** Este sub formă granulată, în vezicule presinaptice, formate din aparatul Golgi. **C. Eliberarea** Are loc prin exocitoză sub influența potențialului de acțiune. **D. Metabolismul** Are loc în fanta sinaptică sub acțiunea enzimelor proteolitice enkefalinazei şi aminopeptidazei M, cu formarea de metaboliți neactivi. Nu s-a constatat recaptarea peptidelor.

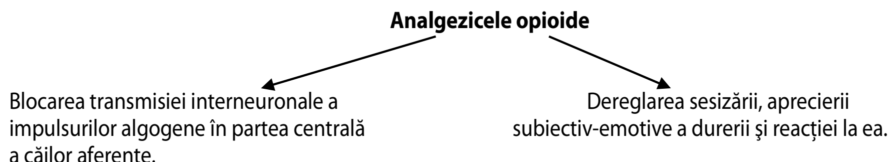
TIPURILE DE RECEPTORI OPIOIZI ŞI EFECTELE FARMACOLOGICE

Parametrii	*Receptorii opioizi*		
	μ (miu)	**δ (delta)**	**κ (kapa)**
Subtipurile	μ_1; μ_2; μ_3	δ_1; δ_2	κ_1; κ_2
Agoniştii endogeni	β-endorfina, enkefaline, dinorfine, endomorfine	Leu-enkefalina, β-endorfina, dinorfine	dinorfine
Sistemul efector	- adenilatciclaza cuplată prin intermediul proteinei Gi duce la micşorarea conținutului AMPc; - cuplat cu canalele pentru K^+ prin intermediul proteinei G_0 cu creşterea influxului K^+ şi hiperpolarizarea membranei	ca şi la μ	cuplate cu canalele de Ca^{2+} prin intermediul proteinei G_0 cu diminuarea influxului de Ca^{2+} în celulă, reducerea eliberării neuromediatorilor şi a transmisiei
Efectele farmacologice	- analgezie supraspinală (+++) şi spinală (++); - analgezie periferică (++); - sedare (++); - inhibarea respirației (+++); - mioză (++); - euforie (+++); - disforie (-); - micşorarea motilității intestinale (++); - dependență medicamentoasă (+++); - hiperprolactinemie; - hiperalgezie	- analgezie supraspinală (+) şi spinală (++); - analgezie periferică (-); - sedare (-); - inhibarea respirației (+) - mioză (-); - euforie (-); - disforie (+); - micşorarea motilității intestinale (+); - dependență medicamentoasă (-); - efecte endocrine (hormonul de creştere); - efecte vegetative (hipotensiune); - comportament de învățare de recompensă; - midriază	- analgezie supraspinală (+) şi spinală (+); - analgezie periferică (++); - sedare (++); - inhibarea respirației(-); - mioză (+); - euforie (-); - disforie (+++); - micşorarea motilității intestinale (+); - dependență medicamentoasă (+); - efecte psihotomimetice

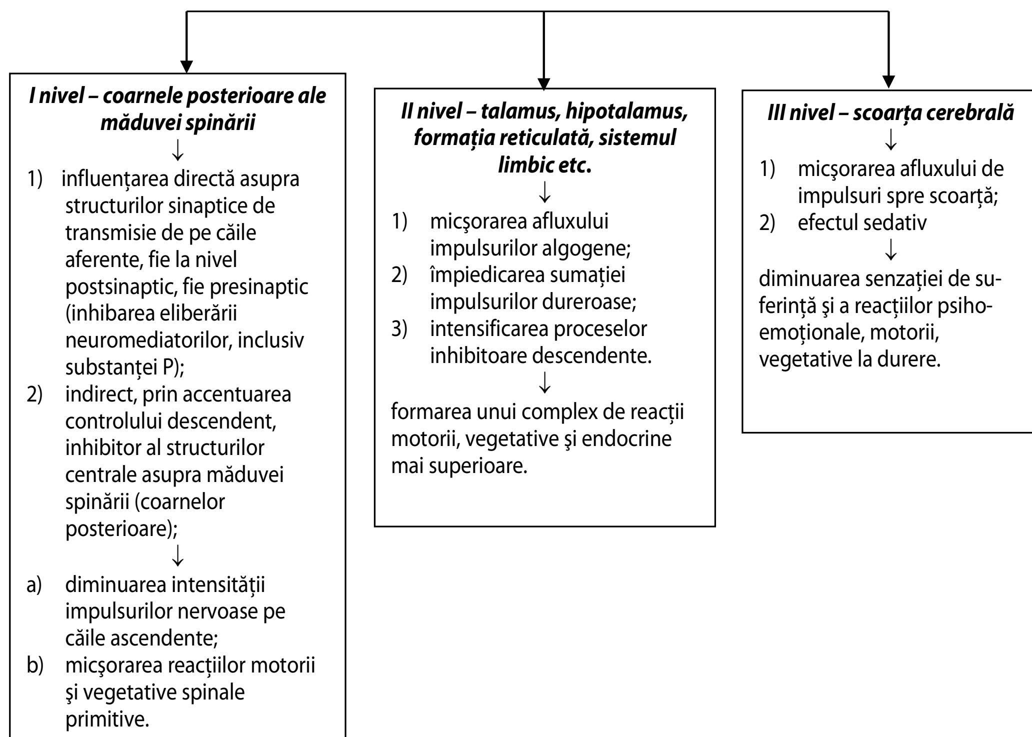
MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANALGEZICELOR OPIOIDE LA NIVELUL CELULAR



MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANALGEZICELOR OPIOIDE LA NIVEL SISTEMIC (ANTINOCICEPTIV)



ACȚIUNEA ANALGEZICĂ SE REALIZEAZĂ LA URMĂTOARELE NIVELE



PARAMETRII FARMACOLOGICI AI UNOR ANALGEZICE CENTRALE

	Morfina	*Buprenorfina*	*Fentanil*	*Alfentanil*	*Petidina*	*Nalbufina*
Puterea analgezică	1	30-40	135	40	1/10	1
Legarea de proteine (%)	35%	96%	85%	90%	58-70%	55-75%
Volumul de distribuție, l/kg	3,2	1,4	3,99	0,7	4,7	4
Timpul ½ plasmatic (ore)	1,9	2	2	70-112 min.	3,2	5
Clearance-ul urinar, ml/min.	850-1200	900-1300	600-1300	600-900	600-900	500-700
Excreția biliară	0	85%-90	0	0	0	0
Excreția digestivă	10%	0	0	0	0	85-90%
Excreția urinară	90%	0	100%	5-10%	5%	10-15%

UNELE CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ALE ANALGEZICELOR OPIOIDE

Preparatele	Agonist	Antagonist	*Dozele echianalgezice*		*Efectul maxim*		*Durata efectului*	
			Parenteral (mg)	*Per os (mg)*	*Parenteral (min)*	*Per os (ore)*	*Parenteral (ore)*	*Per os (ore)*
Morfină	μ, κ	-	10	60	60	2	3-6	4-7
Hidromorfonă	μ, κ	-	1,5	7,5	mai rapid	mai rapid	mai scurt	mai scurt
Oxicodonă	μ, κ	-	10-15	20-30			4-6	4-6
Codeină	μ, κ	-	120	200	-		-	4-6
Trimeperidină	μ, κ	-	30-40	180-240			3-5	3-5
Piritramidă	μ, κ	-	5-10		15-20		4-6	5-6
Metadonă	μ, κ	-	10	20			4-5	4-6
Petidină	μ, κ	-	75	300	60	1,25	2-4	3-5
Dextromoramidă	μ, κ	-	5	5-10			3-5	4-6
Dextropropoxifen	μ, κ	-	-	65	-		-	4-6
Fentanil	μ, κ	-	0,1	-	1-3	-	0,25-0,5	-
Tramadol	μ, κ, δ	-	50-100	50	mai rapid	mai rapid	3-5	4-7
Pentazocină	δ, κ	μ	30-60	180	15-60	1-3	3-5	3-5
Buprenorfină	μ (parțial)	κ, δ	0,3-0,6	0,2-0,4	mai lent	mai lent	6-8	6-8
Butorfanol	κ, δ	μ	0,5-4	-	10	-	3-4	-
Nalbufină	κ, δ (parțial)	μ	0,5-10 (ca antagon.)	-	-	-	1-4	-
Levorfanolol	μ, κ	-	2-3	2-3			6-8	6-8
Naloxonă	-	μ, κ, δ	1 (ca antagon.)		0,5-2	-	2-4	-
Naltrexonă	-	μ, κ, δ		de 2 ori mai activă ca naloxona				24-48

FIXAREA DIVERSĂ DE PROTEINELE PLASMATICE (ÎN %) A UNOR OPIOIZI ÎN DEPENDENȚĂ DE VALOAREA PH-ULUI (t-37^{0}C)

Substanța	*Valoarea pH=7,0*	*Valoarea pH=7,4*	*Valoarea pH=7,8*
Morfină	-	35	-
Fentanil	74	85	90
Alfentanil	90,5	90	90
Lofentanil	89	95	96
Sufentanil	89	95	96

În cazul acidozei fixarea de proteinele plasmatice a fentanililui descreşte rapid, rezultând într-un nivel înalt de fentanil liber, cu posibile reacţii adverse.

FACTORII CE SCHIMBĂ CAPACITATEA ANALGEZICĂ A OPIOIZILOR

Mărirea efectului	*Diminuarea efectului*
- injectarea în bolus; - alcaloza; - alcalinizarea urinei; - insuficiența hepato-renală; - hipotermia; - nivelul mic de catecolamine în plasmă; - nivelul plasmatic înalt de Mg; - hipoproteinemia; - atrofia musculară; - hipotiroidismul; - hiperventilarea.	- administrarea lentă în perfuzie; - acidoza metabolică; - acidularea urinei; - diureza forțată; - inducerea enzimelor; - hipertermia; - nivelul înalt de catecolamine în plasmă; - nivelul plasmatic mic de Mg; - hiperproteinemia; - hipertrofia muşchilor; - hipertiroidismul; - hipoventilarea.

VALORILE COMPARATIVE ALE DOZELOR EFICACE MEDII (ED 50), DOZELOR LETALE MEDII (LD 50), INDICELUI TERAPEUTIC (MARGINEA DE SIGURANȚĂ) ŞI A POTENȚEI RELATIVE A DIFERITELOR ANALGEZICE DUPĂ ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ
(*după Bailey şi Stanley, 1990*)

Analgezicul	*ED 50 (mg/kg/corp)*	*LD 50 (mg/ kg/corp)*	*Indicele terapeutic*	*Potența relativă*
Petidină	6	29	4,8	1
Alfentanil	0,044	47,5	1080	137
Fentanil	0,011	3,1	277	550
Sufentanil	0,0007	17,9	25211	8500
Lofentanil	0,00059	0,066	112	10200
Carfentanil	0,00034	3,4	10000	17800

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE AGONIŞTILOR – ANTAGONIŞTILOR ÎN COMPARAȚIE CU MORFINA

Substanța	*Debitul cardiac*	*Presiunea arterială*	*Frecvența contracțiilor cardiace*	*Presiunea în artera pulmonară*
Morfină	↓	↓	=↓	=↓
Buprenorfină	↓	↓	=↓	?
Butorfanol	↑	=↑	=	↑
Nalbufină	↓	=	=↓	=
Pentazocină	↑	↑	↑	↑

↓ – scade; = nu schimbă; =↑ – creşte neînsemnat; =↓ – micşorează neînsemnat;

FARMACODINAMIA ANALGEZICELOR OPIOIDE.

Efecte utile terapeutic	*Efecte în funcție de situația clinică:*	*Efecte nedorite:*
analgezia; **efectul anxiolitic;**	greața, vomă, sedare, euforie, deprimarea tusei; deprimare respiratorie, constipație, spasmul sfincterului Oddi, retenția urinei etc.	disforie, bronhospasm, toleranță, dependență medicamentoasă (psihică şi fizică), creşterea tensiunii intracraniene, hipotensiune arterială (în hipovolemii).

INFLUENȚA ANALGEZICELOR OPIOIDE ASUPRA SNC

Efectul	***Caracterizarea efectului***
1	**2**
Analgezic	Analgezicele opioide au capacitatea de a: - bloca transmisia impulsurilor nociceptive pe căile ascendente (spino-talamice şi talamo-corticale); - împiedica perceperea durerii la nivel talamic şi cortical; creşte pragul de percepere a durerii (durerea va fi recunoscută la stimuli de o intensitate mai mare); - majora pragul de reacţie la durere (se va micşora intensitatea senzației dureroase şi manifestările răspunsului la ele – psihice, vegetative, somatice); - activa sistemele descendente inhibitoare şi modulatoare (cortico-spinal, cortico-bulbar, hipotalamo-bulbar) a durerii. Analgezicele opioide vor diminua transmisia, perceperea şi sumarea impulsurilor algogene şi, ce este mai esențial, aprecierea subiectiv-emotivă a durerii ce provoacă senzația de suferință. Acțiunea analgezică poate fi cauzată şi de efectul sedativ şi somnolență. Preparatele sunt eficiente în durerea somatică şi viscerală acută; mai eficiente în cea cronică, nociceptivă (excitarea nociceptorilor cu păstrarea intactă a căilor de transmisie) şi mai puţin eficiente în cea neuropatică (afectarea structurilor nervoase.).
Sedativ	- influența opioidelor asupra neuronilor scoarţei cerebrale, formația reticulară activatoare ascendentă, sistemul limbic şi hipotalamus; - acțiunea sedativă poate influența benefic asupra aprecierii subiectiv-emotive a durerii, posibil determinată de inhibarea reacției scoarței cerebrale, sistemului limbic şi hipotalamusului la impulsurile aferente.
Acțiunea asupra sferei psihice.	Proprietățile psihotrope ale preparatului constituie cauza principală a dezvoltării dependenței şi a includerii morfinei şi analogilor ei în grupa analgezicelor opioide. Se constată 3 faze, ce variază consecutiv, la acțiunea acestor substanțe asupra SNC: 1. euforie morfinică: la nedrogaţi este mai puţin pronunțată şi de o durată mai mică; 2. somn morfinic: la nedrogaţi este mai pronunţat; 3. abstinentă morfinică: poate fi ştearsă sau chiar absentă la nedrogaţi şi are un caracter grav la morfinomani; ea se manifestă prin acutizarea senzației de durere, restabilirea senzației de frică şi nelinişte, emoţii negative, apariția unor devieri vegetative nedorite (dereglarea ritmului cardiac, frecvent – tahicardie, greață etc.).
Influența asupra sistemului hipotalamo-hipofizar.	Morfina inhibă sinteza gonadoliberinei şi corticoliberinei, cu micşorarea concentrației hormonului foliculostimulant şi luteinizant, adrenocorticotrop şi respectiv a testosteronului, estrogenilor şi cortizolului. - Unele opioide pot creşte secreția hormonului somatotrop, dar nu o influențează pe cea a hormonului tirotrop. La utilizarea de durată, efectele respective se reduc cu restabilirea proceselor fiziologice. - Secreţia vasopresinei poate creşte la stimularea miu-receptorilor şi se micşora la excitarea kapa-receptorilor, cu diminuarea sau majorarea respectivă a diurezei.

1	2
Inhibarea centrului respirator	Suprimarea funcției centrului respirator este unul din dezavantajele morfinei şi ale altor opioide. Micşorarea frecvenţei, profunzimii şi minut-volumului respirator se constată la toți bolnavii, dar în grad diferit. La bolnavii normostenici, deprimarea respirației la administrarea dozelor terapeutice de morfină este neînsemnată, dar poate fi periculoasă, dacă bolnavii dorm sau sunt într-o stare inconştientă, sau au o ventilație pulmonară dereglată (posttraumatică, posthemoragică, postcombustională). Se constată acumularea CO_2 în serul alveolar şi în sânge (hipercapnie), cu apariția acidozei respiratorii. Activarea respiratorie prin intermediul hemoreceptorilor vasculari (în urma hipoxiei şi hipercapniei) se păstrează, şi de aceea inhalarea O_2 în aceste condiții poate provoca apnee. Acțiunea slab inhibitoare a morfinei asupra respirației are loc peste 7-10 min. de la administrarea intravenoasă, aproximativ după 30 min. de la injectarea intramusculară şi după 60-90 min. de la injectarea subcutanată a preparatului în doze terapeutice. Activitatea centrului respirator şi minut-volumul respirator se restabilesc complet peste 4-5 ore. Practic toate substanțele medicamentoase, ce potențează efectul analgezic al morfinei, intensifică acțiunea inhibitoare a acesteia asupra centrului respirator. Majoritatea analgezicelor opioide, în doze echianalgezice, inhibă centrul respirator în aceeaşi măsură ca şi morfina.
Inhibarea centrului termoreglator.	- Morfina şi analgezicele opioide inhibă centrul termoreglator din hipotalamus. - Hipotermie marcată se constată doar la administrarea dozelor mari. - Sub influența opioidelor se poate micşora temperatura majorată şi normală.
Inhibarea centrului tusei. (efectul antitusiv).	- Morfina şi alte opioide inhibă puternic centrul tusei, ceea ce agravează drenarea căilor respiratorii. - Parțial efectul antitusiv este determinat de acțiunea directă asupra centrului bulbar al tusei. - Se estimează că dextrometorfanul, care nu stimulează receptorii opioizi şi nu provoacă analgezie, ar putea bloca receptorii NMDA-glutamatergici. Preparatele sunt eficiente în tusea seacă, chinuitoare.
Stimularea centrului nervului optic (mioza).	Datorită excitării centrilor nervului oculomotor, morfina provoacă o mioză pronunțată (îndeosebi în doze mari), fenomen de o mare importanță în diagnosticul intoxicațiilor acute cu morfină. Această acțiune probabil este secundară şi este cauzată de influența morfinei asupra sectoarelor superioare ale SNC, deoarece la animalele decorticate opioidele nu provoacă mioză.
Influența asupra centrului vomei (efect vomitiv).	Morfina, de regulă, inhibă centrul vomei, însă administrarea opioidelor este însoțită deseori (la 20-40% din bolnavi) de greață şi vomă (la 10-15%), provocate de acțiunea excitantă a preparatelor asupra hemoreceptorilor zonei Trigger a bulbului rahidian. Excitația centrului vomei se constată cel mai des la administrarea ambulatorie a opioidelor, precum şi la accidentații de transport, ceea ce se explică prin includerea în reacție a aparatului vestibular. Aceeaşi cauză stă şi la baza apariției vertijului – alt efect secundar des întâlnit (la 60-85% bolnavi). Remediile dopaminolitice (haloperidolul, torecanul, metoclopramida etc.) contribuie la oprimarea acestor reacții adverse.
Excitarea centrului nervului vag.	Analgezicele stimulează centrul nervului vag cu creşterea tonusului parasimpatic la periferie (vezi influența asupra organelor şi sistemelor).

ACȚIUNEA ANALGEZICELOR OPIOIDE ASUPRA ORGANELOR ŞI SISTEMELOR

Sistemul de organe	*Caracterizarea efectelor*
Sistemul cardio-vascular	Analgezicele opioide manifestă o influență variată asupra funcției sistemului cardiovascular. La administrarea intravenoasă se constată la majoritatea preparatelor o hipotensiune arterială temporară, care, de rând cu alte proprietăți ale preparatelor, explică utilizarea în calitate de remedii de elecție în infarctul acut de miocard. O acțiune mai pronunțată asupra tonusului vascular o au analgezicele din grupa fenilpiperidinei, care influențează nesemnificativ nivelul presiunii arteriale în condiții normale, dar contribuie la dezvoltarea hipotensiunii la bolnavii cu insuficiență cardiovasculară.
Sistemul respirator	In legătură cu creşterea tonusului vagal, morfina poate cauza accese de bronhospasm la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, ceea ce va necesita o terapie specială. Ca analgezice, la bolnavii cu astm bronşic, mai rațional este de a utiliza preparatele de tipul fentanilului sau trimeperidinei, la care acțiunea spasmogenă asupra bronhiilor este mai slabă.
Tubul digestiv	Influența morfinei asupra tonusului organelor cavitare are un caracter spasmogen, la baza căruia se află: a) proprietatea morfinei şi a altor opioide de a mări tonusul centrilor inervației parasimpatice (spasmul poate fi înlăturat parțial de atropină); b) acțiunea tonogenă directă asupra pereților organelor cu musculatură netedă. În urma spasmului porțiunii inițiale duodenale, evacuarea gastrică durează până la 8-12 ore, față de 3-4 ore în mod obişnuit. Introducerea sondei duodenale este dificilă, fiind posibilă o dilatare acută a stomacului. Tonusul intestinelor (subțire şi gros) creşte, iar peristaltismul se micşorează, în pofida amplificării mişcărilor pendulare intestinale. Se contractă peretele intestinului gros şi sfincterele, producând consecutiv o reținere a tranzitului intestinal şi o reabsorbție intensă a apei. Chiar şi în doze terapeutice, morfina provoacă spasmul sfincterului Oddi şi mărirea presiunii în ductul coledoc, în timp ce spasmul căilor biliare durează mai mult de 2 ore. Acțiunea spasmogenă a morfinei şi a altor opioide constituie o problemă în cazul necesității cupării sindromului de durere în accesele de colică renală şi biliară. De aceea este strict necesară combinarea analgezicelor cu spasmoliticele miotrope.
Aparatul renal şi genital	Analagezicele opioide cresc tonusul sfincterului vezicii urinare, detrusorului şi ureterelor cu tendință la retenție urinară (pot fi chemări false la diureză). Micşorarea diurezei este determinată şi de o hipersecreție a hormonului antidiuretic. Preparatele respective pot majora tonusul uterului gravid, cu reducerea frecvenței contracțiilor şi întârzierea relaxării.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE ANALGEZICELOR OPIOIDE

Indicațiile	*Contraindicațiile*	*Precauțiile*
Analgezicele opioide sunt indicate în: - sindromul algic acut foarte intens (postoperator, posttraumatic); - infarct acut de miocard; - cancer inoperabil; - colici biliare, renale, intestinale; - durerile cronice; - analgezie obstetricală; - edemul pulmonar acut; - diaree; - neuroleptanalgezie; - anestezia intravenoasă.	Analgezicele opioide sunt contraindicate în: - hipertensiune intracraniană; - traumatisme cranio-cerebrale; - stări convulsive, coma alcoolică; - abdomen acut până la stabilirea diagnosticului; - afecțiuni inflamatorii ale intestinului; - travaliu în naşterea prematură; - hipersensibilitate la preparat - afecțiuni ale căilor biliare; - pancreatită acută; - diaree infecțioasă; - hipertrofia prostatei; - hipotiroidism; - boala Addison; - sarcina.	Opioidele sunt folosite cu precauție în: - psihoze toxice, boli psihice; - aritmii; - cifoscolioză; - obezitate; - hipovolemie; - cord pulmonar cronic; - emfizem pulmonar; - vârstnici; - copii; - lactație; - insuficiență hepatică; - insuficiență renală.

ASPECTE GENERALE ALE FARMACOCINETICII ANALGEZICELOR OPIOIDE

Parametrii	***Particularitățile analgezicelor opioide***
Absorbția	Majoritatea analgezicelor opioide se absorb bine după administrarea i/m, s/c, orală. S-a constatat chiar posibilitatea penetrării fentanilului prin piele la aplicarea cutanată. Deşi se absorb bine din tubul digestiv, biodisponibilitatea la majoritatea analgezicelor opioide este redusă datorită inactivării intense la prima trecere prin ficat (formarea de glucuronizi). Din aceste considerente, dozele pentru utilizarea internă trebuie să fie de câteva ori (2-10) mai mari ca cele parenterale. Biodisponibilitatea poate varia de la un pacient la altul, fiind determinată de cantitatea enzimei, responsabile de procesul metabolizării şi structura preparatului. Astfel, codeina şi oxicodona, care au grupa metil la radicalul aromatic hidroxil, sunt mai puțin influențate.
Distribuția	După absorbție în sânge, opioidele se cuplează variat cu proteinele plasmatice (de la 30 la 90%), fracția liberă difuzează repede în țesuturi, îndeosebi în cele bogat vascularizate (pulmoni, ficat, rinichi, splină). Musculatura striată fixează opioidele într-o măsură mai mică, însă datorită masei mari este un rezervoar important. Cumularea în țesutul adipos este importantă la administrarea preparatelor cu lipofilitate mare (fentanil), care se metabolizează lent. Concentrațiile în creier nu le depăşesc pe cele din alte țesuturi, datorită barierei hematoencefalice. Permeabilitatea acesteia depinde de structura analgezicului opioid. De exemplu, morfina ce manifestă proprietăți amfotere (acide şi bazice) penetrează rău prin ea, în timp ce codeina, diacetilmorfina (heroina) – uşor. Preparatele penetrează placenta, fapt ce poate duce la inhibiția centrului respirator la făt.
Metabolismul	Analgezicele opioide se supun metabolizării hepatice în dependență de structura chimică. Compuşii cu grupe hidroxil libere (morfina, levorfanol etc.) se supun uşor conjugării cu acidul glucuronic, esterii (meperidina, diacetilmorfina), se hidrolizează rapid de esterazele tisulare, apoi se conjugă. Se consideră că glucuronoconjugarea este calea principală de metabolizare, iar aceşti conjugați sunt polari şi neactivi. În ultimul timp, s-a constatat că glucuronoconjugații (morfină-G-glucuronid) posedă o activitate analgezică chiar mai mare ca morfina. Analgezicele opioide se mai pot supune N-demetilării (petidina, metadona), ciclizării (metadona), oxidării (pentazocina), N-dezalchilării şi reducerii (naloxona), însă aceste căi sunt mai puțin importante. În dereglările funcțiilor rinichilor sau administrarea repetată se pot acumula metaboliții (glucuronizi, metilați etc.) cu creşterea efectului analgezic şi a efectelor nedorite. În procesul metabolismului unor preparate se pot forma metaboliți activi (codeina, diacetilmorfina).
Eliminarea	Metaboliţiii glucuronoconjugați se elimină relativ repede prin urină. Prin această cale se elimină şi o parte neînsemnată de substanță neschimbată (5-10%). O mică parte din opioidele conjugate cu acidul glucuronic se elimină prin bilă în intestin, unde sunt hidrolizate şi participă la ciclul enterohepatic.

FARMACOCINETICA ANALGEZICELOR OPIOIDE

Preparatele	*Biodisponibilitatea per os (%)*	*Efectul primului pasaj hepatic*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Vd l/kg*	*Clearanceul l/min.*	*Metabolizarea*	*Eliminarea*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Morfină	15-30	intens	35	3-4	0,85-1,2	extensiv	urina	2-4
Petidină	30-50	intens	58-75	4	0,6-0,9	extensiv	urina	3-5
Metadonă	70-95	slab	89	4	0,1-0,3	majorat	bilă şi urină	10-80 (35)
Codeină	50-70	-	-	0,85			urină	3-4
Pentazocină	20-50	intens	60-70	3	-	extensiv	urină	2-5
Fentanil	-	intens	80%	2-4	0,6-1,3	extensiv	urină	3-7
Tramadol								
Buprenorfină	relativ bună	?	96%			moderat	intestin (neschimbată) urină (metaboliții)	6-8

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ANALGEZICE OPIOIDE

Tabloul clinic	*Tratamentul*
După administrarea internă, peste 20-30 min. survin: - amețeli, vomă, slăbiciune, somnolență, conştiință neclară, mioză marcată, oligurie. Destul de rapid se instalează somnul, apoi – coma: - respirație rară (2-4 pe min.); - respirație aritmică (Cheine-Stokes); - cianoză; - hipotensiune arterială; - convulsii (la copii). Uneori, înainte de comă, se constată delir, halucinații, hiperkinezie, accese maniacale, midriază (ce pot duce la greşeli de diagnostic). Midriaza, de regulă, se dezvoltă în caz de hipoxie marcată. Peste 10-15 min. după injectarea s/c survin: euforie, agitație, nelinişte, greață, vomă, bufeuri de căldură, uscăciune în gură, mioză punctiformă, amețeli, cefalee, transpirații, somnolență, apoi coma şi alte simptome enumerate mai sus. Pe fundalul inhibiției se poate dezvolta edemul pulmonar.	1) Menținerea respirației – respirația asistată; 2) Antidoturile sunt obligatorii de la bun început. Mai preferabil sunt antagoniştii μ şi κ-receptorilor – naloxona şi naltrexona. Nalorfina e mai puțin utilizată datorită agonismului parțial cu κ-receptorii. Naloxona – i/v, în doze 0,4-0,8 mg sau chiar până la 2 mg, îndeosebi în intoxicațiile cu metadonă, pentazocină şi alte opioide cu afinitate mare față de κ- şi δ- receptori. Efectul survine peste 1-3 min., cu o durată de 3-4 ore, repetat 0,4 mg peste 2 min., dacă peste 2 min. respirația nu se restabileşte se administrează doza inițială. Pacientul trebuie să se afle sub control permanent, deoarece durata de acțiune a naloxonei este deseori mai mică ca a analgezicelor opioide şi bolnavul poate reveni din nou în comă. În aceste cazuri poate fi eficientă naltrexona antagonist cu efect de lungă durată. 3) Spălături gastrice cu 50-80 g cărbune activ (la 100 ml apă sau $KMnO_4$ 0,5 g la 1000 ml apă). Ultimul oxidează morfina. 4) Tratament simptomatic. 5) O_2 poate fi utilizat numai ca component al respirației asistate. O_2 va reduce hipoxemia, şi deci efectul stimulator al CO_2 asupra centrului respirator.

REACȚIILE ADEVERSE ALE ANALGEZICELOR OPIOIDE

Reacțiile adverse	*Manifestările*
din partea SNC	dependență medicamentoasă; deprimarea respirației; somnolență, insomnie; sedare/excitație, tulburări de orientare şi vizuale; psihostimulare până la delir, convulsii;
tubul digestiv	xerostomie, anorexie; grețuri, vome, constipație; epigastralgii; alterarea funcțiilor hepatice;
sistemul cardiovascular	hipotensiune arterială, palpitații, sincopă, bradicardie;
sistemul respirator	bronhospasm; laringospasm; apnee la nou-născut;
sistemul urinar	retenție urinară sau incontenență urinară, disurie sau oligurie;
reacții alergice	prurit, urticarie, edem, şoc.

DEPENDENȚA MEDICAMENTOASĂ
(ESTE DE TIP COMPLET, CU DEPENDENȚĂ PSIHICĂ, TOLERANȚĂ, DEPENDENȚĂ FIZICĂ, MANIFESTATĂ PRIN SINDROMUL DE ABSTINNEȚĂ, PSIHOTOXICITATE)

Componentul	*Caracterizarea şi manifestările*
1	**2**
Dependența psihică	Se exprimă prin necesitatea constrângătoare, de ordin psihologic, de a folosi opioide. La dezvoltarea dependenței psihice contribuie efectele euforizant, antianxios, impresia de desprindere de mediu, nepăsarea față de agresiuni şi durere. Acestea mai pot fi suplimentate de factori individuali şi influențe negative de ordin social. Pacienții devin, cu timpul, nervoşi, iritați, pierd responsabilitatea, inițiativa, simțul datoriei. Se reduc interesele sociale, capacitatea de muncă.
Toleranța	Se dezvoltă relativ rapid (peste 1-2 săptămâni de utilizare sistemică în doze terapeutice) şi se manifestă prin diminuarea reacției la o anumită doză, ce este cauza creşterii treptate a dozelor pentru căpătarea efectelor necesare. Toleranța interesează efectele analgezic, euforizant, sedativ, deprimant respirator, vomitiv, antitusiv, hipotensiv, dar practic nu interesează mioza, constipația şi convulsiile. Probabilitatea ei este mai mare, dacă se utilizează doze mari la intervalele mici. În condiții clinice primul simptom de toleranță este micşorarea duratei analgeziei, când bolnavul cu dureri cronice necesită administrarea opioidului la intervale mai mici. Toleranța este, de regulă, încrucişată. La baza toleranței stau mecanisme de tip farmacodinamic. Se presupune, că membranele neuronale devin mai sensibile la mediatorii excitanți, de aceea sunt necesare doze mai mari pentru a inhiba suficient eliberarea lor. Posibil, că are loc şi o creştere compensatorie a sintezei de adenilatciclază, ca urmare a inhibării acesteia.

1	2
Dependența fizică	Se caracterizează prin reacții de comportament şi de alt tip, care includ, în mod obligator, necesitatea insistentă de a folosi, permanent sau periodic, drogul, pentru a evita dezvoltarea unei stări grave – sindromul de abstinență: un complex de dereglări psihice, neurologice, vegetative şi somatice. Posibil, la baza acestora stă dezvoltarea unor mecanisme contraadaptive după principiul feedback-ului negativ, ce se reduc la creşterea sintezei neuromediatorilor stimulatori şi a funcției receptorilor opioizi în SNC (sensibilizarea lor exagerată la suspendarea opioidului). Pentru narcomania opioidă este caracteristic: nervozitate, iritabilitate, uneori cu agresivitate, indispoziție, dereglări ale somnului, halucinații, diminuarea activității intelectuale şi memoriei, micşorarea capacității de muncă, treptat survine demoralizarea, iresponsabilitatea, egoismul, bolnavul devine închis în sine, se modifică caracterul cu dezvoltarea mizantropiei (ura față de oameni), iar pentru căpătarea opioidului se comit acte criminale. Sunt caracteristice şi un şir de simptome vegetative şi neurologice: pierderea în greutate, diminuarea apetitului sau bulimia, uscăciunea în gură şi a pielii, transpirație majoră, palpitații, tahicardie, hipo- sau hipertermie, hipotonie, reducerea libidoului, creşterea reflexelor tendinoase, tremor, leucocitoză, sunt prezente în permanență mioza şi constipația. Sindromul de abstinență se dezvoltă la întreruperea bruscă a administrării preparatului peste circa 6-12 ore şi atinge maximul peste 1,5-3 zile. Primele simptome sunt: lacrimație, rinoree, căscături, strănut, frisoane, excitație, nelinişte, insomnie, apoi depresie, hiperventilație, tremor, anorexie, hipertermie, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, mialgii, artralgii, lombalgii, spasme musculare, hipotermia membrelor cu bufeuri de căldură, transpirație (uneori abundentă) leucocitoză. Destul de tipică este triada: midriaza, pielea găinii şi deschidratarea (în urma vomei, diareei, transpirației şi aportului insuficient de lichid cu dezvoltarea cetozei, dereglărilor echilibrului acido-bazic, iar uneori şi a colapsului). Fără tratament, manifestările sindromului de abstinență se atenuează peste 5-10 zile la morfină, 1-2 zile – la meperidină, 14-20 zile la metadonă (la ultima şi se dezvoltă destul de lent). Tratamentul dependenței medicamentoase este destul de dificil. Înlăturarea sindromului de abstinență încă nu este suficient, deoarece atracția pacientului față de opioid se menține timp de câteva luni şi este cauza utilizării repetate a drogului. Posibil, una din cele mai eficiente şi inofensive metode de tratament a dependenței medicamentoase este cea prin care doza de opioid se micşorează treptat, substituindu-se cu cantitatea respectivă de metadonă, la care dependența fizică se dezvoltă mai lent, iar sindromul de abstinență este mai puțin intensiv (moale). Metadona se indică câte 5-10 mg 2-3 ori/zi, timp de 3 zile, apoi zilnic doza se micşorează cu 20% de la cea inițială. Cu acest scop poate fi folosit levometadilul acetat (are o perioadă de înjumătățire mai mare) şi este indicat o dată în 2-3 zile. Se mai pot folosi pentru micşorarea manifestărilor sindromului abstinent substanțe neopioide (clonidina etc.). O importanță mare au metodele psihoterapeutice.

ANALGEZICELE NEOPIOIDE CU ACȚIUNE PREPONDERENT CENTRALĂ
DERIVAȚII PARAAMINOFENOLULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- mecanismul analgezic şi antipiretic al derivaților paraaminofenolului este determinat de inhibarea sintezei prostaglandinelor în SNC (nu influențează sinteza celor periferice); - prin administrarea paracetamolului se poate obține o inhibare sistemică a sensitizării şi hiperalgeziei centrale; - preparatul inhibă COX-3 la nivelul măduvei cu micşorarea sintezei prostanoizilor – unul din factorii hiperexcitabilității; -se estimează că acțiunea analgezică a paracetamolului este determinată şi de influența asupra sistemului serotoninergic, cu majorarea concentrației serotoninei, deoarece în sindromul algic se constată un deficit al neuromediatorului dat; - proprietățile analgezice ale paracetamolului şi fenacetinei se intensifică în cazul asocierii lor cu acid acetilsalicilic, metamizol sodic etc.; - la asocierea cu spasmolitice şi colinoblocante, aceste preparate pot înlătura şi unele dureri moderate de tip spastic; - preparatele nu provoacă dependență fizică.
Indicațiile şi regimul de dozare.	Paracetamolul este indicat în: cefalee, migrenă, dureri dentare, dureri musculare, dureri postoperatorii, artrite, nevralgii, stări febrile, dureri în dismenoree. În anesteziologie, prin infuzia intravenoasă a formei parenterale a paracetamolului (perfalgan – 1g în 100 ml), s-a obținut un efect analgezic intens. Perfuzia se începe la sfârşitul intervenției chirurgicale şi asigură o analgezie în momentul trezirii din anestezie, apoi se continuă analgezia bazală cu perfalgan prin perfuzie intravenoasă fiecare 6-8 ore (până la 4 g/zi). În Europa preparatul se foloseşte ca analgezic de prima linie în perioada postoperatorie, cu reducerea dozei opioidelor şi reacțiilor adverse la ele cu 30%. Paracetamolul se utilizează cu succes în intervențiile abdominale şi oncologice necavitare. Restricții pentru administrarea preparatului sunt: hipersensibilitatea la preparat şi insuficiența hepatică. Paracetamolul se indică intern, câte 0,2–0,4 g de 2–3 ori pe zi, 0,5 g de 3 ori pe zi la adulți şi 10 mg/kg corp de 3–4 ori pe zi la copii. Efectul analgezic al paracetamolului, în doza de 500 mg, în durerile uşoare sau medii este echivalent cu cel al acidului acetilsalicilic (500 mg) sau ibuprofenului (200 mg). După recomandările OMS, dozele inofensive ale paracetamolului sunt 4g/zi pentru adulți şi 60 mg/kg/zi la copii. Paracetamolul se livrează, de asemenea, în componența unor preparate combinate. Printre acestea se pot enumăra: panadol extra, saridon, citramon etc.
Contraindicațiile.	- boli hepatice şi renale; - afecțiuni hematopoietice; - hipersensibilitate la preparat; - asocierea cu anticoagulante indirecte.
Reacțiile adverse.	Derivații paraaminofenolului, la unele persoane predispuse față de medicament, pot provoca: - hemoglobinurie, hematurie, cianoză; - erupții cutanate alergice, exanteme, urticarie; - somnolență, colaps; - excitație nervoasă, convulsii; - methemoglobinemie, anemie, trombocitopenie, agranulocitoză; - slăbiciune generală, transpirație abundentă; - în caz de folosire îndelungată – nefrită. Paracetamolul, spre deosebire de alte AINS, nu provoacă afecțiuni ale mucoasei tractului gastro-intestinal, nu influențează agregarea plachetară. Fenacetina şi, într-un grad mai mare, paracetamolul pot duce la formarea met- şi sulfhemoglobinei în sânge şi hemoliza eritrocitelor. Folosirea îndelungată a fenacetinei provoacă afecțiuni ireversibile ale tubilor renali (în special la bolnavii cu diabet zaharat), iar la asocierea unei infecții intercurente se poate dezvolta pielonefrita. Sunt posibile reacții alergice.

1	2
Farmaco-cinetica.	Aceste preparate se absorb bine din tractul gastro-intestinal. Paracetamolul are o biodisponibilitate de circa 88%. Efectul primului pasaj hepatic este redus. Paracetamolul este produsul metabolismului fenacetinei. Cuplarea cu proteinele plasmatice este nesemnificativă, circa 20-50%. Preparatul se distribuie larg în organism, inclusiv penetrează şi în SNC. Metabolizarea paracetamolului are loc pe trei căi: a) N-dezalchilare; b) glucorono- şi sulfoconjugare (respectiv 60% şi 35%); c) oxidare prin intermediul enzimelor microzomiale hepatice. Ultima cale de metabolizare are o pondere mai mică în inactivarea dozelor terapeutice, dar prevalează la administrarea dozelor mari sau la diminuarea nivelului glutationului în ficat. În acest caz se formează un metabolit destul de toxic – N-acetil-benzochinonimina, responsabil de hepatotoxicitatea paracetamolului. Metabolitul toxic este cuplat de grupările SH ale glutationului în condiții normale, iar la doze toxice se ataşează de aceleaşi grupări ale proteinelor hepatice, inducând citoliza hepatică. Metaboliții săi se elimină preponderent prin rinichi. Paracetamolul are T0,5 de două ore (la bolnavii fără leziuni hepatice) şi până la 8 ore şi chiar mai mult (în cazul afecțiunilor hepatice, pentru că în ficat are loc conjugarea paracetamolului).

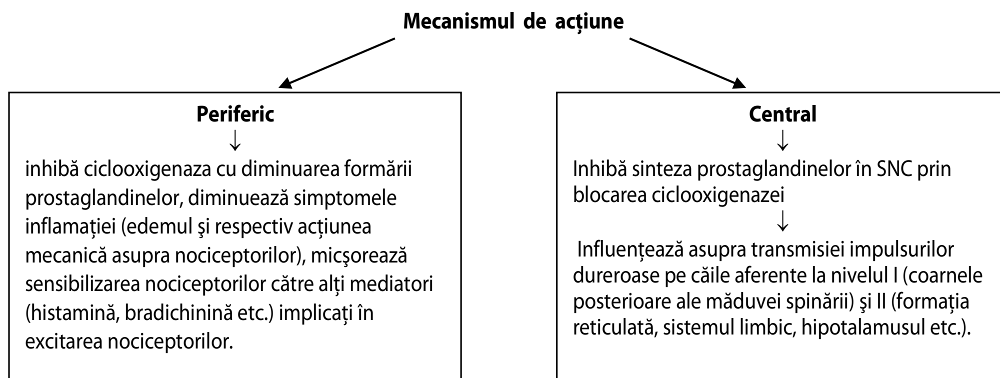
PREPARATE DIN DIVERSE GRUPE CU ACȚIUNE ANALGEZICĂ CENTRALĂ

Preparatul	***Particularitățile de acțiune***
Clonidină	Reprezintă un α_2-adrenomimetic cu acțiune centrală prin influențarea nivelelor segmentare şi suprasegmentare. În condiții experimentale este mai puternică ca morfina. Nu inhibă respirația şi nu provoacă dependență medicamentoasă. În afară de aceasta, clonidina normalizează tulburările hemodinamice în sindromul dolor de diferită geneză şi înlătură manifestările motorii şi emoțional-afective. La baza mecanismului de acțiune stă stimularea α_2-adrenoreceptorilor din SNC, ce participă la efectele sistemului antinociceptiv. Potențează efectele deprimantelor SNC. În condiții clinice s-a dovedit eficientă în infarctul miocardic, perioada postoperatorie, dureri de origine tumorală, în obstetrică, traume. Poate fi folosită, de asemenea, pentru premedicație în anesteziologie, precum şi în sindromul de abstinență produs de opioide şi etanol.
Amitriptilină şi imipramină	- antidepresive triciclice, efectul analgezic al cărora este cauzat, probabil, de blocarea recaptării neuronale a serotoninei în căile descendente ce controlează transmisia impulsurilor nociceptive în coarnele posterioare ale măduvei spinării. Preparatele sunt eficiente îndeosebi în durerile cronice cu elemente de depresie. În asociere cu remediile antipsihotice (flufenazină), se pot folosi în durerile acute determinate de neuralgia postherpetică, durerile fantom.
Ketamină (kalipsol, ketolar)	- anestezic general intravenos cu efect analgezic, cauzat de activarea receptorilor serotoninergici şi opioizi. După anestezie, analgezia se menține încă 3-4 ore.
Antihistamini-cele (difenhid-ramină etc.)	îndeosebi cele de I generație, ce blochează neselctiv H_1-receptorii, manifestă şi efect analgezic. Posibil, sistemul histaminergic participă la reglarea centrală în transmisia şi perceperea durerii. De rând cu aceasta, prin spectrul lor de acțiune, preparatele pot influența şi asupra altor mediatori, modulatori ai durerii.
Carbamazepină şi valproat de sodiu **Baclofen**	- remedii antiepileptice cu efect analgezic. Sunt utile în durerile cronice, iar carbamazepina – în neuralgia nervului trigemen; - agonist al receptorilor GABA tip A, de asemenea, manifestă efect analgezic, fapt ce îl face binevenit în stările însoțite de dureri.

ANALGEZICELE CU MECANISM MIXT DE ACȚIUNE (OPIOID ŞI NEOPIOID)

Parametrii	*Particularitățile de acțiune ale tramadolului*
Farmacodinamia	- reprezintă un agonist neselectiv al receptorilor opioizi μ, κ şi δ, față de care manifestă afinitate relativ mică; - preparatul, posibil, stimulează sistemul monoaminergic, ce participă la transmiterea impulsurilor nervoase; - componentul neopioid constă în blocarea recaptării serotoninei şi noradrenalinei prin stimularea sistemului α_2-adrenergic din SNC; - influențează slab asupra respirației şi tubului digestiv; - are efect sedativ şi antitusiv. Efectul este mai slab ca la morfină, dar comparabil cu cel al codeinei şi dextropropoxifenului, se instalează peste 15-30 min. şi durează 3-7 ore.
Indicațiile	- durerea acută şi cronică moderată sau puternică; - durerea în intervenții chirurgicale; - durerea în procedurile diagnostice; - neoplaziile maligne; - infarctul miocardic acut; - neuralgii; - traume.
Contraindicațiile	- intoxicația acută cu alcool, hipnotice, analgezice şi alte inhibitoare ale SNC; - hipersensibilitatea la preparat; - vârsta sub 2 ani.
Reacțiile adverse	- transpirație, amețeli, oboseală; - greață, vomă, uscăciune în gură; - palpitații, hipotensiune posturală, colaps; - convulsii; - depresie respiratorie.
Regimul de administrare	Adulți şi adolescenți: - 50 mg (comprimate sau capsule) sau 20 picături intern, cu puțin lichid sau cu zahăr; - rectal cîte 1 supozitor; - 100 mg s/c.,i/m. sau i/v. lent sau în perfuzie. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 400 mg. La copiii 2-14 ani – 1-2 mg/kg. Pentru administrarea internă se vor prefera picăturile. Tratamentul de durată se poate solda cu dependență psihică şi fizică a pacientului.

MECANISMUL ACȚIUNII ANALGEZICE AL PREPARATELOR NEOPIOIDE CU EFECT PERIFERIC



DEXKETOPROFENUL CA ANALGEZIC NEOPIOID CU ACȚIUNE PERIFERICĂ

Parametrii	*Caracterizarea*
Structura	- Substanța activă a preparatului este izomerul dextrogir al ketoprofenului, - Ketoprofenul reprezintă un amestec de R(-) şi S(+)-izomer. - S-a constatat că doar S-izomerul inhibă COX, în timp ce R-izomerul creşte incidența reacțiilor adverse. - În organism R(-)-izomerul se transformă în S(+)-izomer. Acest proces, la om, interesează circa 10% din R-izomer, dar poate avea variații individuale. - Pentru asigurarea unei eficacități terapeutice înalte şi a unei inofensivități înalte s-a izolat S(+)-izomerul sub formă de sare solubilă de trometamol dexketoprofen (dexalgin) cu un grad de purificare de 99,9%. Administrarea dexketoprofenului nu se soldează cu prezența R-izomerului în urină, fapt ce ne confirmă absența bioconversiei S-izomerului la om.
Mecanismul de acțiune	- Prin inhibarea COX (S-izomerul este de 3000 ori mai activ ca R-izomerul), dexketoprofenul manifestă efect analgezic la nivelul sistemului nervos periferic şi central, precum şi acțiune antiinflamatoare cu o suportabilitate bună. - După capacitatea analgezică, manifestată prin instalarea mai rapidă a efectului, jugularea deplină a durerii şi ameliorarea stării pacientului, dexalginul depăşeşte ketoprofenul, diclofenacul. - În tratamentul cefaleei se preferă dexketoprofenul, preparat care, de rând cu inhibarea COX, blochează selectiv NMDA-receptorii, controlează nivelul unor neurotransmițători (serotonina), substanței P şi inhibă depolarizarea neuronilor coarnelor posterioare.
Indicațiile şi regimul de dozare	Dexketoprofenul se indică în: - sindromul algic de intensitate slabă sau moderată în: - maladii acute şi cronice inflamatorii ale aparatului locomotor (artrită reumatoidă, spondiloartrită, artroză, osteohondroză); - dismenoree; - cefalee; - dureri dentare. - Preparatul se indică în doze individuale, începând cu 12,5 mg de 1-6 ori/zi (la interval de 4-6 ore), care la necesitate, se cresc pînă la 25 mg la fiecare 8 ore. Doza maximă nictemerală constituie 75 mg. La pacienții cu afecțiuni hepatice şi/sau renale, la vârstnici – doza pe zi 50 mg. Durata curelor nu trebuie să depăşească 3-5 zile.

KETOROLACUL CA ANALGEZIC NEOPIOID CU ACȚIUNE PERIFERICĂ

Paramaterii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune.	• Este un AINS cu cel mai puternic efect analgezic şi moderat antipiretic. • Preparatul inhibă neselectiv COX-1 şi COX-2, preponderent în țesuturile periferice. • Acțiune analgezică manifestă S-izomerul ketorolacului. • Efectul la administrarea intramusculară şi internă se dezvoltă peste 30-60 min. cu un maxim peste 1-2 ore.
Indicațiile şi regimul de dozare.	Ketorolacul se indică în: - sindromul algic de intensitate medie şi mare (inclusiv dureri postoperatorii, din neoplasm, traume, mialgii etc. Nu este adecvat pentru tratamentul durerilor cronice. Preparatul se prescrie intern, câte 10 mg, cu repetarea la necesitate, până la 40 mg/zi. Durata curei – nu mai mult de 5 zile. Ketorolacul se poate administra intramuscular în doze adecvate intensității sindromului algic. De regulă, se indică câte 10-30 mg la o priză la 4-6 ore (la necesitate) la bolnavii până la 65 ani, iar la cei peste 65 ani – câte 10-15 mg în acelaşi regim. Dozele intramusculare maxime constituie 90 mg/zi la persoanele sub 65 ani şi 60 mg/zi la cele peste 65 ani şi cu afecțiuni renale. Durata utilizării până la 5 zile.
Contraindicațiile	Ketorolacul este contraindicat în: - bronhospasm; - edem angioneurotic; - triada aspirinică; - hipovolemie, deshidratare; - afecțiuni eroziv-ulceroase ale tractului gastro-intestinal în acutizare, ulcere peptice; - hipocoagulabilitate; - insuficiență hepatică şi/sau renală; - ictus hemoragic, diateze hemoragice; - asocierea cu alte AINS; - risc postoperator de hemoragii; - graviditate, naştere, lactație; - copii până la 16 ani; - hipersensibilitate la ketorolac şi AINS.
Reacțiile adverse	a)digestive: durere/disconfort abdominal, anorexie, constipație, diaree, dispepsie, eructații, flatulență, senzație de plenitudine abdominală, hemoragii gastrointestinale, greață, esofagită, pancreatită, ulcerații gastrointestinale, perforații gastrointestinale, stomatită, vărsături, sangerări rectale, melenă, hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică; b)neurologice: vise anormale, tulburări de gândire, anxietate, meningită aseptică, convulsii, depresie, amețeală, somnolență, uscăciunea gurii, euforie, sete excesivă, halucinații, cefalee, hiperkinezie, incapacitate de concentrare, insomnie, mialgii, nervozitate, parestezii, reacții psihotice, transpirații, vertij; c) urinare: insuficiență renală acută, durere în flancuri (cu sau fără hematurie şi/sau azotemie), sindrom hemolitic uremic, hiperkaliemie, hiponatriemie, creşterea frecvenței micțiunilor, retenție urinară, nefrită interstițială, sindrom nefrotic, oligurie, creşterea azotului şi creatininei serice, febră; d) cardiovasculare: bradicardie, hiperemia feței, hipertensiune arterială, paloare, palpitații, hipotensiune, dureri toracice; e) respiratorii: astm, dispnee, rinită, edemul laringelui şi pulmonar; f) alergice: dermatită exfoliativă, sindrom Lyell, erupție maculopapulară, prurit, sindrom Stevens-Johnson, urticarie, anafilaxie, bronhospasm, reacții anafilactoide; g) hematologice: purpură, trobocitopenie, epistaxis, hematoame, hemoragia plagii postoperatorii, timp de sângerare crescut; h) ale organelor de simț: tulburări ale gustului, tulburări de vedere, tinitus, hipoacuzie; k) diverse: astenie, edem, reacții la locul de injecție, creştere în greutate.

ALCOOLUL ETILIC

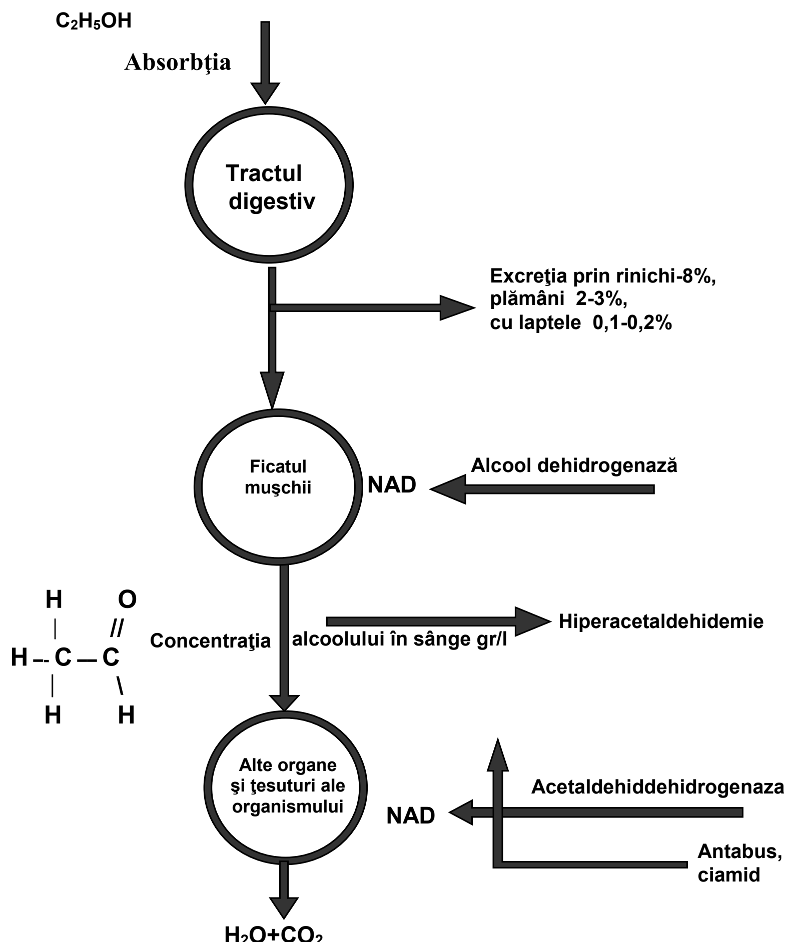
Substanță cu acțiune narcotică tipică, ce provoacă o deprimare generală a sistemulu nervos central și care posedă proprietăți antiseptice marcate.

<u>Efectele farmacotoxicologice a alcoolului etilic asupra</u>

SNC	SCV	Tractul gastrointestinal
După acțiunea asupra SNC, alcoolul etilic e asemănător cu anestezicele generale inhalatoare, manifestând acțiune analgezică, excitantă, anestezică şi paralizantă. Caracterul comportării în starea de ebrietate este multilateral, variat şi individual. De obicei, survine o stare cu dereglarea diferențierii atitudinii față de mediu şi acțiunile proprii ies de sub control, se supraapreciază persoana proprie, apoi survine somnul. Se evidențiază următoarele legități ale acțiunii etanolului asupra SNC: a) dereglarea percepției senzoriale: se modifică percepția culorilor, scade acuitatea vizuală şi adaptarea ochilor la lumină; b) reducerea capacității de prelucrare a informației, dereglarea alegerii răspunsului adecvat, mai ales în situațiile complicate, sporeşte numărul greşelilor, suferă considerabil memoria operativă, iar în cazul majorării dozei – survine amnezia perioadei de ebrietate; c) dereglarea coordonării mişcărilor şi a reacțiilor psihimotorii: - sporeşte şi mai mult numărul greşelilor; - scade automatismul reacțiilor, apare starea impulsivă.	În doze mari, alcoolul etilic exercită efect cardiotoxic, măreşte agregarea trombocitelor şi eritrocitelor, ce duce la formarea conglomeratelor şi dereglarea microcirculației în acele țesuturi, unde se creează cele mai mari concentrații de etanol. Sub influența alcoolului etilic are loc hipoxia creierului, distrugerea neuronilor în rezultatul hemoragiilor punctiforme şi trombozelor. La alcoolici aceste schimbări se agravează prin prezența aterosclerozei cerebrale şi hipoxiei cronice. Pe fundalul ebrietății puternice sunt posibile accidente grave ale circulației cerebrale. Acțiunea negativă a alcoolului asupra miocardului este cauzată de: a) hipoxia miocardului datorită dereglării microcirculației cu zone de micronecroze; b) acțiunea toxică directă asupra contractilității şi metabolismului miocardului ; c) tulburarea reglării neurohormonale a activității şi metabolismului cordului în rezultatul eliberării catecolaminelor, activării lipolizei.	Modificarea secreției gastrice: - 3-12% – măreşte secreția, aciditatea totală şi conținutul acidului clorhidric; - 15-20% – stimulează secreția HCl, însă din cauza acțiunii iritante provoacă hipersecreția mucozității. - 25-50% – înhibă secreția gastrică, micşorează capacitatea digestivă şi hipersecreția mucozității. - 60-96% – acțiune cauterizantă asupra mucoasei. Utilizarea repetată a alcoolului etilic duce mai întîi la stări hiperacide, apoi hipoacide şi favorizează dezvoltarea cancerului. **Pancreasul** Se afectează partea endocrină, iar la utilizarea cronică se dezvoltă pancreatită cronică şi atrofia pancreasului. **Ficatul** - În procesul oxidării alcoolului etilic, glucidele şi lipidele sunt excluse din metabolism. Ultimele se depun în hepatocite, cu dezvoltarea steatozei. Creşte sinteza colesterolului, o parte din grăsimi se transformă în corpi cetonici şi lipoproteine. Survine cetoacidoza, ateroscleroza. La aceasta contribuie şi activarea sistemelor hipofizo-adrenal şi simpato-adrenal. - Consecințele acțiunii hepatotoxice se manifestă prin triada: steatoză, hepatită → ciroză.

FARMACOCINETICA ALCOOLULUI ETILIC

Absorbția	*Distribuția*	*Metabolismul*
- cantități mici se absorb prin mucoasa cavității bucale şi a esofagului ; - circa 20%se absorb în stomac şi 80% – în intestinul subțire; - la folosirea ocazională, are loc spasmul pilorului cu reținerea evacuării din stomac. Datorită acțiunii iritante asupra mucoasei, survine voma; - la utilizarea permanentă evacuarea din stomac nu este modificată, voma nu survine, absorbția este maximă ; - absorbția depinde de concentrația alcoolului. a) mai intens se absoarbe alcoolul folosit în concentrații mici, în stare caldă, conținând CO_2; b) în concentrații mari se absoarbe mai lent datorită acțiunii astringente, vasoconstrictoare şi a dereglării evacuării din stomac; - pe stomacul gol se absoarbe în 30-80 minute, după mîncare – în 90-180 minute.	- depinde de gradul hidratării țesutului şi concentrația grăsimilor. Alcoolul etilic e foarte bine solubil în apă şi moderat în lipide; - distribuția are loc timp de 1-1,5 ore, când concentrația în sânge e mai mare ca în țesuturi; - are tropism înalt față de creier, datorită hidratării înalte, vascularizării bogate şi afinității specifice a lipidelor; - concentrația în creier creşte chiar şi în timpul eliminării, fapt prin care se explică acțiunea de lungă durată asupra SNC, în comparație cu dinamica lui în sânge; - alcoolul crează concentrații superioare în prostată, testicule şi spermă; - penetrează bine bariera placentară; - gradul concentrației alcoolului în intoxicații: I - uşoară - 0,5-1,5 mg% (0,006-0,015g/l) II - medie - 1,5-2,5 mg% (0,015-0,025g/l) III - gravă - 2,5-3,5 mg% (0.025-0,035g/l) IV - foarte gravă - 3,5-6,0 mg% (0,035-0,06g/l) V - letală - 6,0 mg% (> 0,06g/l)	- 90% alcool etilic se oxidează şi 10% se elimină sub formă neschimbată; - 70-80% din alcoolul metabolizat se oxidează în ficat, restul în rinichi, plămîni, creier; - metabolismul decurge prin 3 căi: a) cu participarea alcooldehidrogenazei şi NAD până la acetaldehidă în citozolul hepatocitelor; b) prin intermediul sistemului oxidativ microzomial nespecific cu participarea citocromului P-450 în ficat, în deosebi la potatori(persoanele care suportă cantități mari de alcool); c) cu participarea catalazei, oxidazelor şi peroxidazelor tisulare; - în metabolismul alcoolului etilic un rol deosebit îl joacă acetaldehida, 60% din care se oxidează în afara ficatului cu participarea acetaldehiddehirogenazelor tisulare şi necesită O_2, NAD, C_OA cu formarea acetil-CoA, care ulterior se utilizează în procesele energetice, de sinteză a lipidelor şi colesterolului.

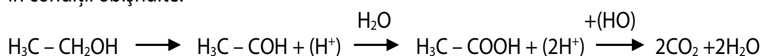


TERAPIA ALCOOLISMULUI

Problema principală în tratamentul alcoolismului constă în sistarea administrării alcoolului etilic şi formarea unei atitudini negative față de el. Suspendarea administrării alcoolului etilic trebuie să fie treptată, deoarece încetarea bruscă a folosirii lui poate provoca fenomene grave de abstinență şi agravarea dereglărilor psihice.

Unul din preparatele folosite în tratarea alcoolismului este teturamul. El se administrează în asociere cu mici cantități de alcool etilic. Mecanismul lui de acțiune constă în reținerea oxidării alcoolului etilic la nivelul acetaldehidei.

În condiții obişnuite:



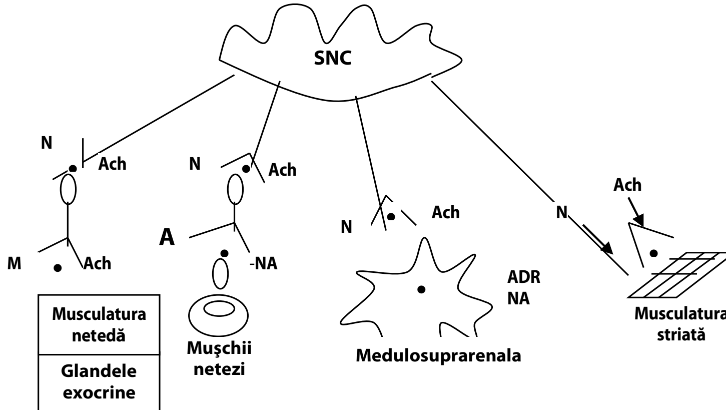
$$H_3C - CH_2OH \longrightarrow H_3C - COH + (H^+) \xrightarrow{H_2O} H_3C - COOH + (2H^+) \xrightarrow{+(HO)} 2CO_2 + 2H_2O$$

Pe fundalul acțiunii teturamului: $H_3C - CH_2OH \longrightarrow H_3C - COH$

Acumularea acetaldehidei în organism provoacă o intoxicație însoțită de senzații chinuitoare. Apare senzația de frică, dureri în regiunea inimii, cefalee, hipotonie, hiperhidroză, greață, vomă. Tratamentul cu teturam formează reflexe negative la alcoolul etilic.

REMEDIILE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

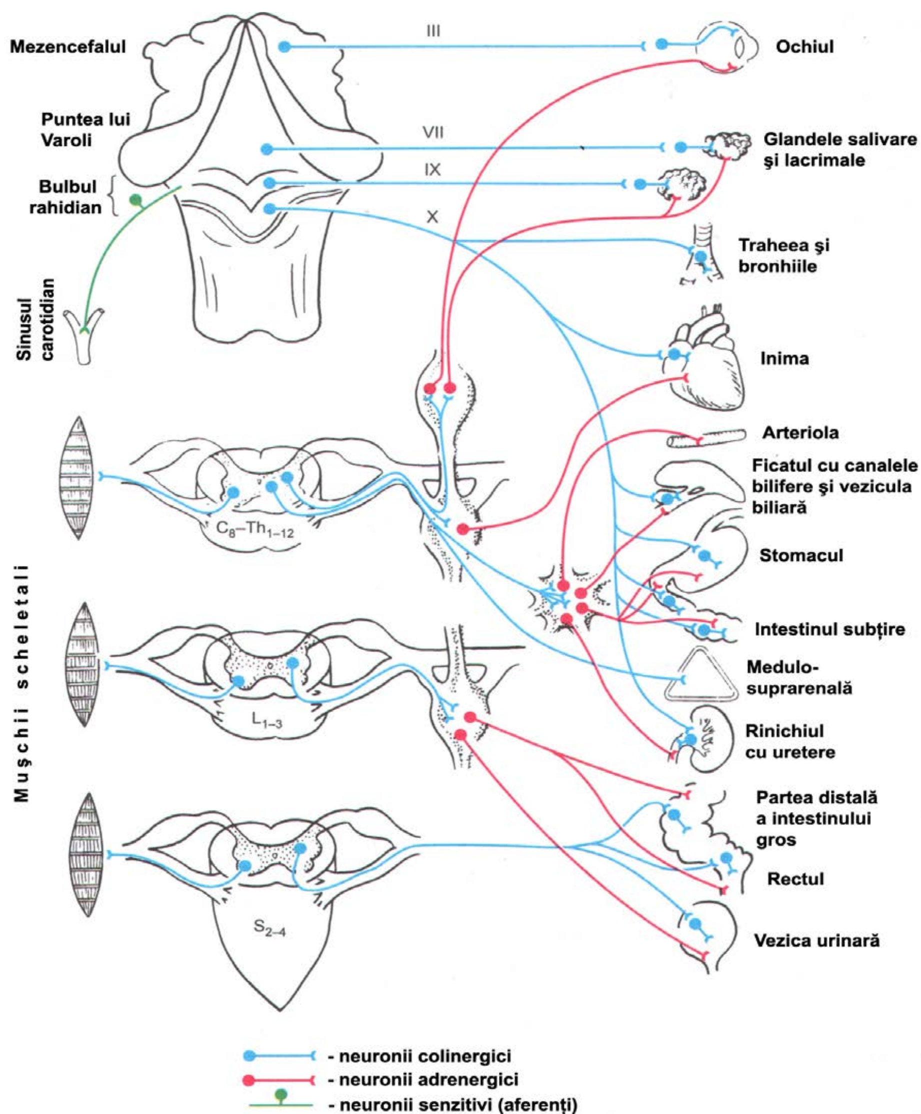
Din această grupă fac parte remediile ce modifică funcția vegetativă a organelor efectoare prin intermediul sinapselor neuroefectoare sau interneuronale colinergice sau adrenergice.



Repartizarea sinapselor • Ach; 0 – NA; Ach – acetilcolină, ADR – adrenalină, -NA – noradrenalină; A – adrenergic, M – muscarinic, N – nicotinic.

SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE CE REGLEAZĂ FUNCȚIILE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Remediile medicamentoase ce influențează inervația aferentă	Remediile medicamentoase ce influențează inervația eferentă
Anestezicele locale Preparatele astringente Preparatele mucilaginoase Preparatele adsorbante (enterosobenții) Preparatele iritante	Colinomimeticele Colinoblocantele Adrenomimeticele Dopaminomimeticele Adrenoblocantele Simpatoliticele Dopaminoliticele



Schema generală a inervației colinergice şi adrenergice (după D.A.Harchevici)

Transmisia neuro-musculară (schemă după D.A.Harchevici)

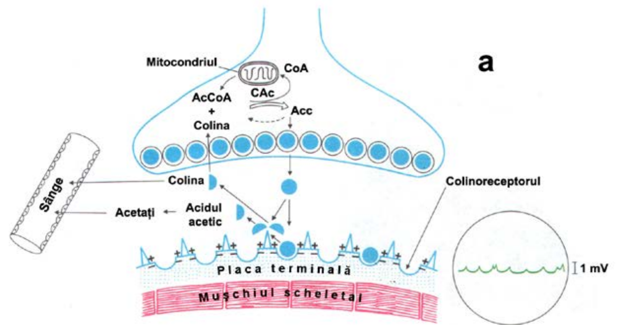
În partea dreaptă a schemei în cerculețe sunt indicate schimbările electrofiziologice (înregistrarea potențialelor plăcilor terminale), caracteristice pentru fiecare etapă a transmisiei neuro-musculare. Liniile verticale – scara amplitudelor potențialelor (explicație în text).

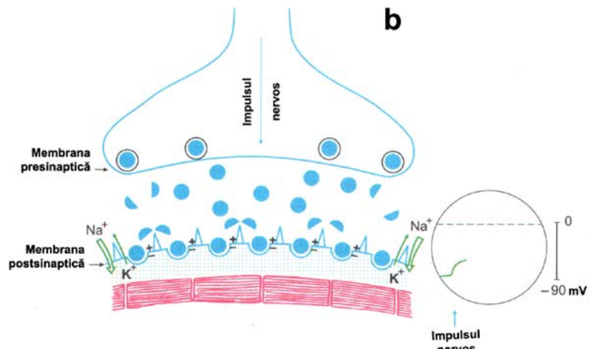
a – stare de repaus. Membrana post-sinaptică e polarizată. Are loc eliberarea spontană a unei cantități mici de acetilcolină. Apare potențialul sinaptic limitat de placa terminală. Muşchiul nu se contractă.

b – sub influența impulsului nervos are loc eliberarea unor cantități importante de acetilcolină. Membrana postsinaptică se depolarizează. Apare potențialul sinaptic limitat de placa terminală. Muşchiul nu se contractă.

c – potențialul sinaptic local se transformă în potențial de acțiune al muşchiului. Răspândirea excitației duce la contracția muşchiului.

d – muşchiul este contractat. Are loc repolarizarea membranei postsinaptice. Depourile de acetilcolină sunt restabilite. Sinapsa e gata pentru transmisia excitației.





- acetilcolina liberă

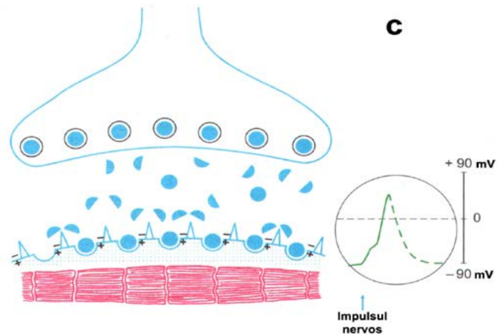
- acetilcolina în veziculele sinaptice

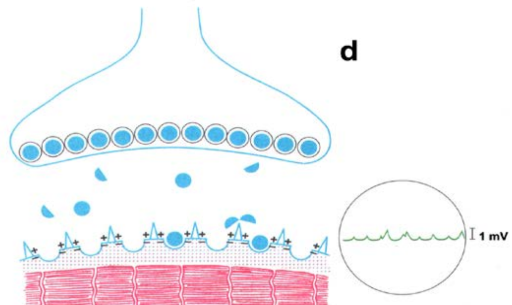
- produsele hidrolazei acetilcolinei

- acetilcolinesteraza

- colinoreceptorul

Acc - acetilcolina
CAc - colinacetilaza
CoA - coenzima A
AcCoA - acetilcoenzima A



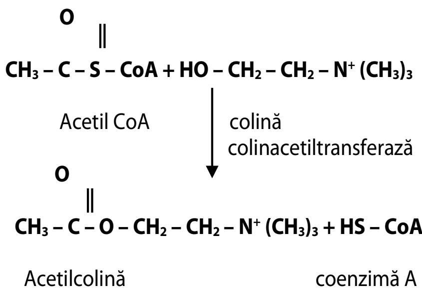


REGLAREA FARMACOLOGICĂ A TRANSMISIEI SINAPTICE.
(după D.A.Harchevici cu modificări)

Etapele de bază a transmisiei sinaptice	**Exemple de remedii, cu infuență asupra**	
	Transmisiei colinergice	**Transmisiei adrenergice**
Captarea neuronală a precursorilor	Hemicoliniu (-)	
Sinteza mediatorului		α-Metiltirozin (-)
Depozitarea mediatorului în vezicule	Vezamicol (-)	Rezerpină (-)
Inactivarea excesului de mediator în terminațiile nervoase		Iprazid (-) Tranilcipromină (-)
Eliberarea mediatorilor din terminațiile nervoase	Pimadină (+) Aminoglicozide (-) Toxina botulinică (-)	Tiramină (+) Efedrină (+)
Inactivarea mediatorilor eliberați	Anticolinesterazicele (neostigmină etc.) (-)	Inhibitorii MAO (nialamidă etc.) (-)
Captarea neuronală a mediatorilor		Amitriptilină (-) Cocaină (-)
Interacțiunea cu receptorii (post- şi presinaptici)	**Agonişti (+)**: Acetilcolină Carbacolină Aceclidină **Antagonişti (-)**: Atropină Trepiriu Tubocurarină Suxametoniu	**Agonişti (+)**: Noradrenalină fenilefrină Izoprenalină **Antagonişti (-)**: Fentolamină Propranolol Labetalol

N o t ă: (-) – efect inhibitor, (+) – efect stimulator.

REMEDIILE COLINERGICE



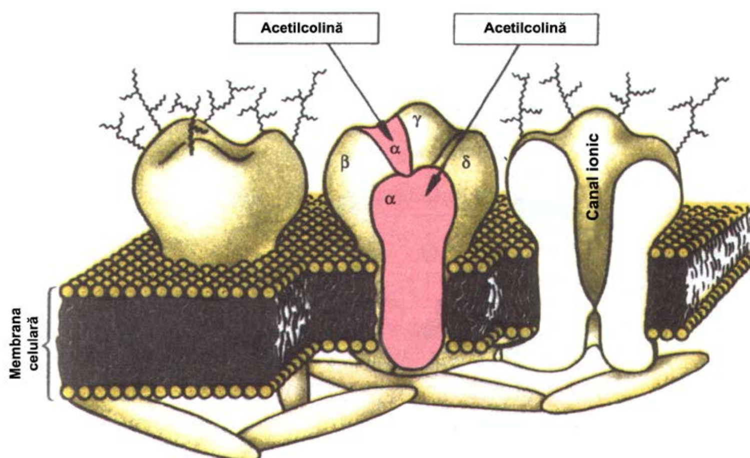
Sinteza acetilcolinei

LOCALIZAREA

M-colinoreceptorilor	N- colinoreceptorilor
- receptorii M_1: SNC, unii ganglioni parasimpatici (de exemplu: ganglioni intramurali din stomac); - receptorii M_2: membrana postsinaptică (M_2 a) a celulelor efectoare la terminațiile fibrelor colinergice postganglionare (miocard, nervi, musculatura netedă); - Receptorii M_3 (sau receptorii M_2 glandulari): (M_2b) musculatura netedă, glande, endoteliul vascular; - Receptorii M_4: SNC (?); - Receptorii M_5: SNC.	- receptorii N_m (de tip muscular): la nivelul plăcii terminale motorii (musculatura scheletică); - receptorii N_n (de tip neuronal): la nivelul corpului celulelor postganglionare şi pe dendrite (neuronii simpatici şi parasimpatici, celulele medulosuprarenale); - receptorii N_c: la nivel cerebral

EFECTELE LA EXCITAREA M – COLINORECEPTORILOR

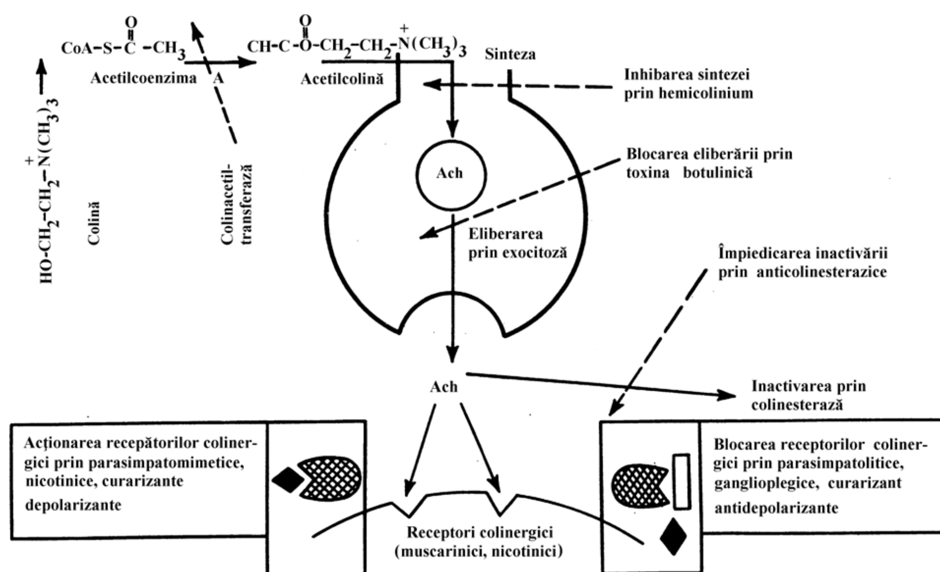
Organul	Funcția fiziologică
Ochiul	Micşorarea pupilei (mioză); Micşorarea tensiunii intraoculare; Spasmul acomodației.
Bronhii	Bronhospasm; bronhoree
Cordul	Bradicardie, scăderea conductibilității atrio-ventriculare până la bloc
Vasele sanguine	O dilatație slabă a vaselor inimii, creierului, muşchilor striați
Tubul digestiv	Contractarea musculaturii netede şi creşterea motilității, relaxarea sfincterelor, hipersecreția glandelor digestive
Vezica biliară	Contractarea ei şi relaxarea sfincterului
Vezica urinară	Contractarea detruzorului; relaxarea sfincterului
Glandele lacrimare, salivare, sudoripare	Hipersecreția



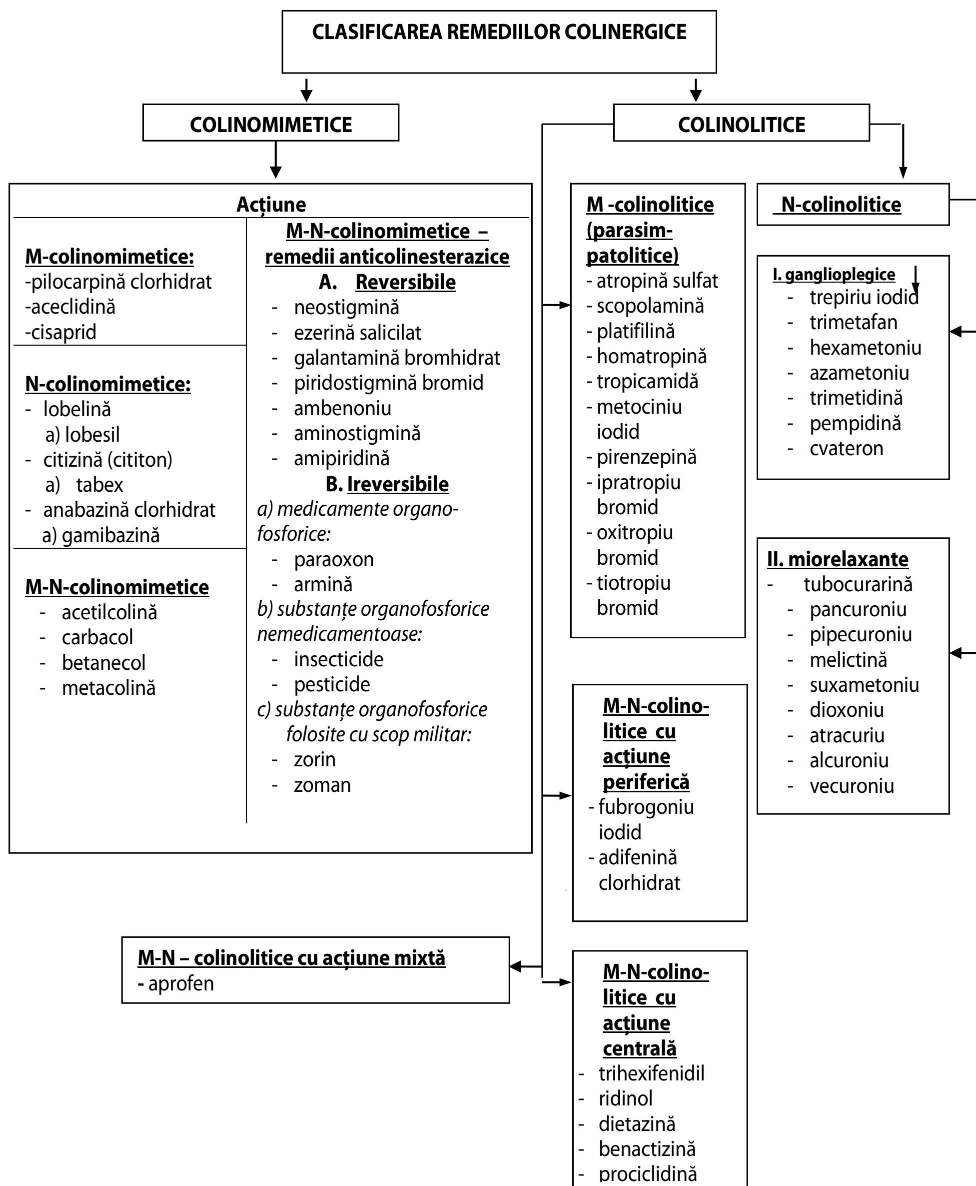
Localizarea acțiunii acetilcolinei pe modelul n-colinoreceptorilor (**după D.A. Harchevici**).
α-, β-, γ- şi δ-subunități ale n-colinoreceptorilor.
N o t ă: Pentru deschiderea canalului ionic e necesar interacțiunea a două molecule de acetilcolină cu două α-subunități.

EFECTELE LA EXCITAREA N-COLINORECEPTORILOR

	Localizarea N – colinoreceptorilor	**Prima fază (în doze mici)**	**Faza a doua (în doze mari)**
I	Sistemul nervos central:	excitarea	inhibiția
1	centrul respirator şi vasomotor	excitarea	inhibiția
2	scoarța cerebrală	ameliorarea stării subiective	relaxarea
3	hipofiza (eliberarea hormonului antidiuretic)	creşte	se micşorează
4	centrul vomei	excitarea	–
II	Medulosuprarenalele	creşte eliberarea adrenalinei	scade eliberarea adrenalinei
III	Zona sinocarotidiană	excitarea reflectorie a centrilor respirator şi vasomotor	inhibiția centrilor respirator şi vasomotor
IV	Plăcile terminale ale muşchilor striați	facilitarea transmisiei neuromusculare	inhibiția transmisiei neuromusculare
V	Ganglionii vegetativi	depolarizarea membranei şi uşurarea transmisiei	inhibiția transmisiei
VI	ACȚIUNEA ASUPRA ORGANELOR ŞI SISTEMELOR (depinde de acțiunea centrală şi periferică)		
1	Sistemul cardiovascular:		
–	frecvența contracțiilor cardiace	se micşorează (excitarea vagusului)	creşte (se măreşte eliberarea adrenalinei şi excitarea ganglionilor simpatici)
–	presiunea arterială	se măreşte (datorită excitației ganglionilor simpatici, centrului vasomotor, secreției adrenalinei şi acțiunii vasoconstrictoare musculotrope directe)	se micşorează (în doze foarte mari)
2	Secreția glandelor	creşte	scade
3	Motilitatea intestinală	creşte	scade
4	Pupilele	mioză	midriază

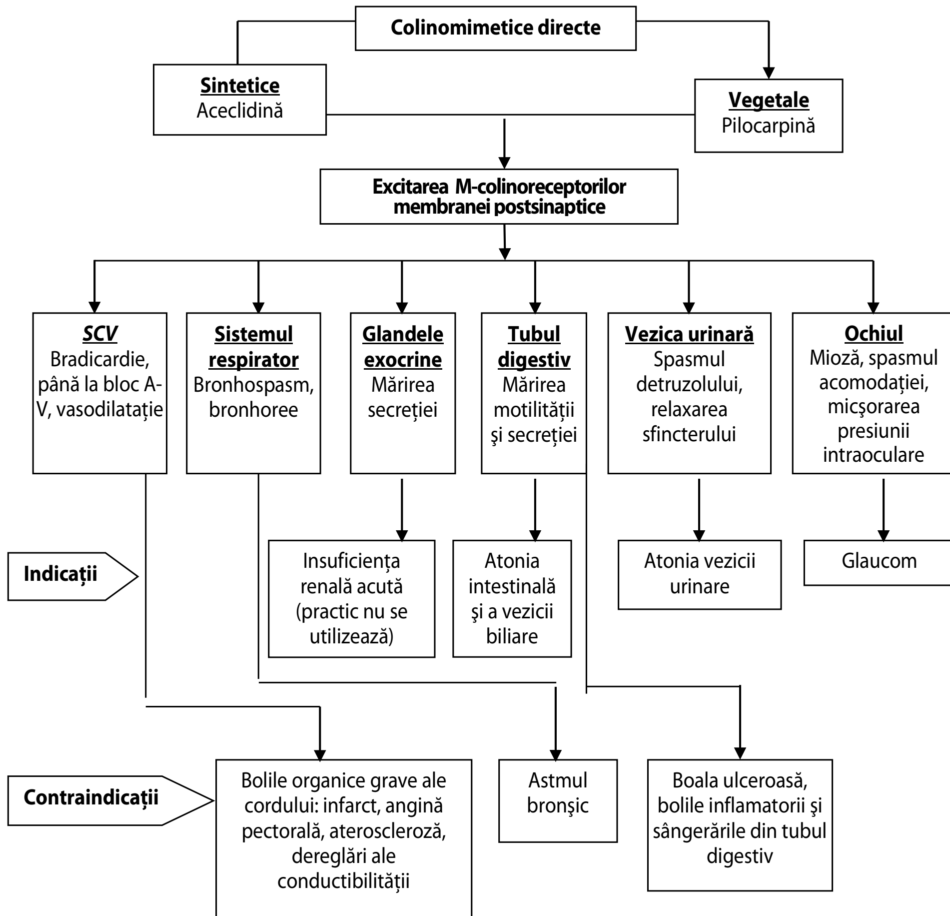


Sinapsa colinergică, dispoziția biochimică şi fiziologică a acetilcolinei (Ach) şi influențarea sa medicamentoasă


CLASIFICAREA REMEDIILOR COLINERGICE
COLINOMIMETICE
COLINOLITICE
Acțiune
M-colinomimetice:
-pilocarpină clorhidrat
-aceclidină
-cisaprid
N-colinomimetice:
- lobelină
a) lobesil
- citizină (cititon)
a) tabex
- anabazină clorhidrat
a) gamibazină
M-N-colinomimetice
- acetilcolină
- carbacol
- betanecol
- metacolină
M-N-colinomimetice – remedii anticolinesterazice
A. Reversibile
- neostigmină
- ezerină salicilat
- galantamină bromhidrat
- piridostigmină bromid
- ambenoniu
- aminostigmină
- amipiridină
B. Ireversibile
a) medicamente organofosforice:
- paraoxon
- armină
b) substanțe organofosforice nemedicamentoase:
- insecticide
- pesticide
c) substanțe organofosforice folosite cu scop militar:
- zorin
- zoman
M -colinolitice (parasimpatolitice)
- atropină sulfat
- scopolamină
- platifilină
- homatropină
- tropicamidă
- metociniu iodid
- pirenzepină
- ipratropiu bromid
- oxitropiu bromid
- tiotropiu bromid
N-colinolitice
I. ganglioplegice
- trepiriu iodid
- trimetafan
- hexametoniu
- azametoniu
- trimetidină
- pempidină
- cvateron
II. miorelaxante
- tubocurarină
- pancuroniu
- pipecuroniu
- melictină
- suxametoniu
- dioxoniu
- atracuriu
- alcuroniu
- vecuroniu
M-N-colinolitice cu acțiune periferică
- fubrogoniu iodid
- adifenină clorhidrat
M-N – colinolitice cu acțiune mixtă
- aprofen
M-N-colinolitice cu acțiune centrală
- trihexifenidil
- ridinol
- dietazină
- benactizină
- prociclidină

COLINOMIMETICELE

Colinomimeticele sunt substanțe, ce imită acțiunea acetilcolinei (agonişti ai acetilcolinei) sau inhibă hidroliza ei de către colinesterază şi provoacă efecte, condiționate de activarea colinoreceptorilor în diferite organe. (Sin. – parasimpatomimetice).



MECANISMUL DE ACȚIUNE AL COLINOMIMETICELOR

Tipul şi subtipul receptorilor	*Mecanismul de acțiune*
M_1	Stimularea M_1-colinoreceptorilor prin intermediul proteinei Gq activează fosfolipaza C care contribuie la scindarea fosfainozitoldifosfatului cu formarea a doi mesageri secunzi intracelulari: a) dialcilglicerol (DAG) – activează proteinkinaza C cu fosforilarea intracitoplasmatică a proteinelor. b) Inozitoltrifosfat (IP_3) – eliberează Ca^{++}din reticulul endoplasmatic, care în citoplasmă formează un complex cu calmodulina cu activarea calciu-calmodulin-kinazei, implicate în reacții de fosforilare a proteinelor intracitoplasmatice.
M_2	Stimularea M_2-receptorilor prin intermediul proteinei Gi inhibă adenilatciclază (AC) cu diminuarea concentrației intracelulare a AMPc şi respectiv a activității proteinkinazei A. M_2-colinoreceptorii, de asemenea, sunt cuplați prin intermediul proteinei Gi cu canalele de K^+, fapt ce duce la deschiderea lor şi la efluxul K^+ din celulele musculaturii netede vasculare, cu relaxarea ei.
M_3	La stimularea M_3-colinoreceptorilor, care fiind cuplați cu fosfolipaza C prin intermediul proteinei Gq, se constată creşterea concentrației inozitoltrifosfatului şi diacilglicerolului, cu creşterea secreției glandelor exocrine. De asemenea, M_3-colinoreceptorii sunt cuplați prin intermediul proteinei G cu canalele de K^+, cu inchiderea lor, micşorarea efluxului K^+ şi contracția musculaturii netede vasculare.
M_4	M_4-colinoreceptorii din SNC sunt cuplați prin intermediul proteinei Gi cu adenilatciclaza, ceea ce duce la micşorarea activității ei, cu diminuarea concentrației AMPc şi efecte deprimante asupra SNC.
N_1 şi N_2	N_1-colinoreceptorii (neuronali şi ganglionari) şi N_2-colinoreceptorii (musculaturii striate) sunt cuplați cu canalele ionice ($Na^+ > K^+ > Ca^{2+}$). La stimularea lor, are loc deschiderea acestor canale cu dezvoltarea efectelor stimulatoare (are loc depolarizarea).

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE M-COLINOMIMETICELOR

Parametrii	**Pilocarpina**	**Aceclidina**
Indicațiile şi regimul de dozare	-Tratamentul diferitelor forme de glaucom. În tratamentul sistematic al glaucomului se aplică câte 1-2 picături sol. 1% de 2-6 ori pe zi. În cazuri mai grave sau ineficiență, se utilizează în concentrații mai mari (până la 6%) sau sub formă de unguent. Unguentul se aplică 1-2 ori pe zi după pleoapa de jos, câte 1cm sau pe vârful bețişorului de sticlă. În cazuri grave, se recomandă membranele oftalmice cu pilocarpină 1-2 ori pe zi sau ocusertul (preparat care exercită un efect durabil – până la 7 zile). Este posibilă asocierea cu simpatomimetice, beta-adrenoblocante, inhibitorii carboanhidrazei etc. În glaucomul acut se utilizează sol. pilocarpină 4% la fiecare 5-15 min. de 5-6 ori, în continuare – la fiecare 30 min. de 3 ori, apoi în funcție de necesitate. Xerostomie şi sindromul Şegren (maladie autoimună cu diminuarea secreției glandelor, îndeosebi a celor salivare şi lacrimale). Pilocarpina se prescrie câte 5-10 mg intern. În studii clinice se află un M3-colinomimetic selectiv – cevimedina cu influență asupra M3-colinoreceptorilor acestor glande.	- glaucom; - atonia intestinală; - pentru examinarea radiologică şi ultrasonografică a tubului digestiv; - xerostomie; - sindromul Şegren (maladie autoimună cu diminuarea secreției glandelor , îndeosebi celor salivare şi lacrimare). Aceclidina se indică preponderent în glaucomul cronic câte 3-4 instilații pe zi în sacul conjunctival. În atonia intestinală se indică sol. aceclidină 0,2% – 1-2 ml s/c, iar în caz de necesitate se repetă de 2-3 ori la intervale de 20-30 min. Cu scop de cercetare radiologică a tubului digestiv se administrează 0,5 –1 ml de sol.0,2% s/c cu 15 min. înainte de procedură.
Contraindicațiile	- irită, iridociclită, maladii oftalmice în care mioza nu e dorită.	- astm bronşic; - tireotoxicoză; - cardiopatie ischemică; - ulcer duodenal şi gastric cu hipersecreție.
Reacțiile adverse	- rar se constată cefalee; - la utilizarea îndelungată – conjunctivită foliculară, dezvoltarea toleranței; - în cataracta incipientă poate provoca dereglări de vedere.	- iritare a conjunctivei; - bronhospasm, accese de astm bronşic; - sudorație, sialoree; - bufeuri de căldură; - dereglări ale acomodației; - dureri în abdomen, eructație; - hipotensiune arterială cu reducerea fluxului coronarian.

EFECTELE OFTALMICE A M-COLINOMIMETICELOR

Preparatele	*Forma de livrare*	*Acțiunea*			*Principiile de dozare*
		Debut (min)	*Maxim (min)*	*Durata (ore)*	
Pilocarpină	Unguent, colir 1-4 % – 10-15ml, pelicule oftalmice 0,0027 Nr. 30	10-15	30	4-8	**Glaucomul acut** – sol. 4% fiecare 5-15 min. de 5-6 ori, în continuare la 30 min. de 3 ori, apoi – în funcție de necesitate. Glaucomul cronic – 1-2 pic. sol. 1% de 2-6 ori/zi.
Aceclidină	Colir 2, 3 şi 5%, unguent 3 şi 5%	10	30	>6	**Glaucomul cronic** – câte 3-4 instilații în zi.
Carbacol	Colir 0,5 şi 1%	15-30	2 ore	4 -12	**Glaucomul acut şi cronic** – câte 1-2 pic de 2-4 ori/zi.

ACȚIUNEA COMPARATIVĂ A M-COLINOMIMETICELOR

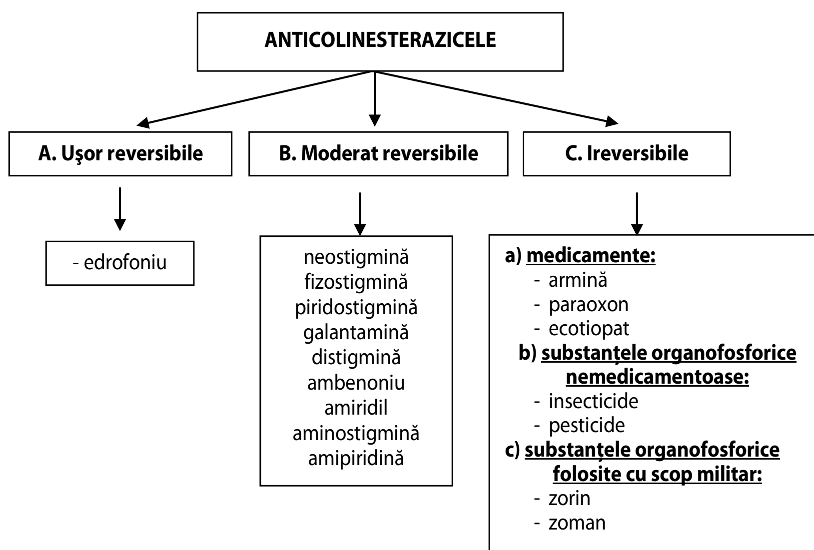
Modul de administrare	*Acțiunea preparatelor*	*Gradul acțiunii*	
		pilocarpină	**aceclidină**
Instilații în sacul conjuctival	Micşorarea presiunii intraoculare	++	++
Subcutanat (practic nu se utilizează)	Majorarea motilității tubului digestiv, căilor biliare şi urinare	+++	++
	Majorarea tonusului uterului	+++ (practic nu se utilizează)	++
	Stimularea activității secretorii a glandelor exocrine (salivația, sudorația)	++++	++
Instilații în sacul conjunctival	Excitarea conjunctivei	- (+)	+ (-)

N-COLINOMIMETICELE

Parametrii	*Caracterizarea N-colinomimeticelor*
Preparatele	Amine terțiare – nicotina, lobelina; Amine secundare – citizina (cititon), anabazina;
Efectele	Acțiune bifazică asupra N-colinoreceptorilor (vezi tabela); Trei tipuri: - efecte vegetative – de tip parasimpatomimetic şi simpatomimetic; - efecte somatice – stimularea muşchilor scheletici; - efecte centrale – stimularea SNC;
Nicotina	- nu are importanță terapeutică, ci numai experimentală; - acționează asupra N-colinoreceptorilor periferici şi centrali; - se absoarbe bine prin mucoase şi piele; - se metabolizează în ficat, rinichi şi plămâni; - doza letală de nicotină constituie 40 mg (1 picătură de alcaloid pur sau 2 țigări obişnuite); - cea mai mare cantitate de nicotină din țigară este distrusă prin ardere; - nicotina se foloseşte în producerea unor insecticide; - insecticidele sau tutunul ce conține nicotină la copii pot provoca: a) hipersalivație, grețuri, vomă; b) bradicardie care trece în tahicardie, ↑ TA, aritmii; c) dispnee până la stop respirator; d) mioză, apoi midriază; e) dereglări vizuale, auditive, convulsii; - de regulă, în aceste situații nicotina este metabolizată şi eliminată relativ rapid (în circa 4 ore bolnavii îşi revin, dacă nu s-au produs hipoxii şi leziuni cerebrale); - asistența medicală în aceste cazuri prevede: a) respirație asistată; b) combaterea convulsiilor (diazepam intravenos); c) înlăturarea efectelor muscarinice prin atropină; - **intoxicația cronică** este cauzată de fumat.
Lobelina, citizina (cititon)	- excită N-colinoreceptorii glomusurilor carotidiene şi excită reflector centrul respirator (şi alte centre ale bulbului rahidian); - TA la început scade (excitarea centrilor şi ganglionilor nervului vag), apoi TA creşte (stimulează ganglionii simpatici şi medulosuprarenalele); - se indică cu scop de stimulare reflectorie a respirației (efectul este scurt); - ambele preparate se folosesc în componența medicamentelor „Tabex", „Lobesil" pentru combaterea fumatului (tabagismului);
Anabazina	- manifestă efecte farmacologice similare cu nicotina, lobelina, citizina; - se foloseşte sub formă de comprimate, pelicule şi gume „Gamibazin" pentru combaterea fumatului.

M-N-COLINOMIMETICELE CU ACȚIUNE DIRECTĂ

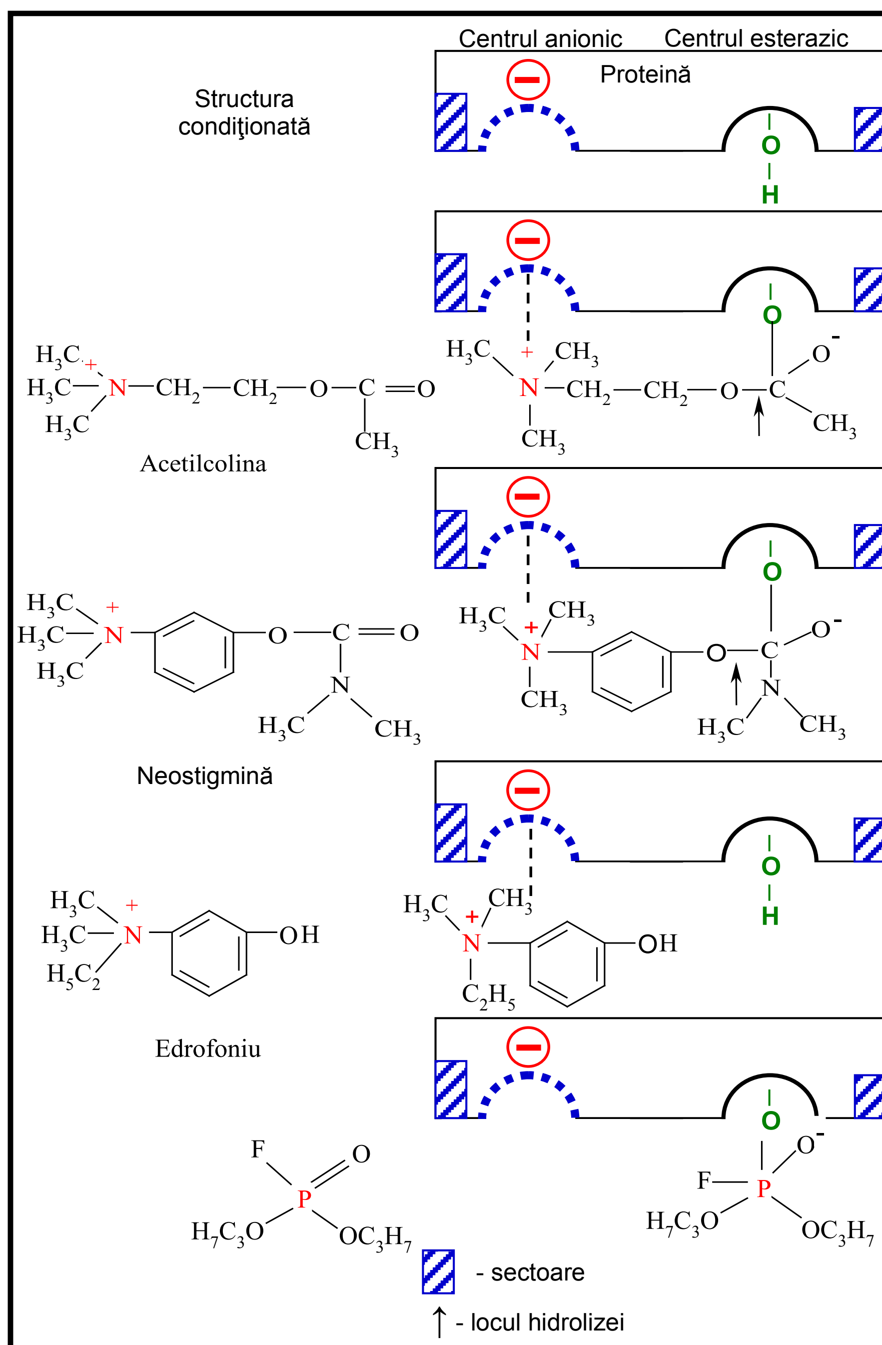
Parametrii	Betanecol	Carbacol
Sensibilitatea la colinesterază	nu se scindează	nu se scindează
Acțiunea muscarinică: - influența asupra tubului digestiv - influența asupra SCV - influența asupra vezicii urinare - influența asupra ochiului - eficacitatea atropinei ca antagonist	 marcată slabă sau absentă marcată bună marcată	 marcată slabă marcată bună slabă
Acțiunea nicotinică	absentă	marcată
Indicațiile	- atonia TGI (pareze gastrice sau pareze intestinale postoperatorii, boala Ghirşprung). Se indică intern, câte 10-20 mg de 3-4 ori/zi, înainte de fiecare masă. Se poate administra s/c, în caz de dereglare a evacuării stomacului în duoden; - atonia vezicii urinare (retenție urinară şi evacuare incompletă în perioada post-operatorie sau după naştere, disfuncții neurogene fără obstrucție organică). În caz de retenție urinară acută, se administrează repetat s/c betanecol câte 2,5 mg (conținutul stomacului trebuie să fie evacuat). În retenția cronică betanecolul se indică intern, câte 10-50 mg 2-4 ori/zi, în timpul mesei pentru a evita greața şi voma.	- glaucomul acut şi cronic. Preparatul se administrează câte 1-2 picături soluție 3% de 2-4 ori pe zi.
Contraindicațiile	- astm bronşic; - tireotoxicoză; - cardiopatie ischemică; - ulcer duodenal şi gastric cu hipersecreție.	- sensibilitate la componenți; - precauții la bolnavii cu defecte ale irisului.
Reacțiile adverse	- iritare a conjunctivei; - bronhospasm, accese de astm bronşic; - sudorație, sialoree; - bufeuri de căldură; - dereglări ale acomodației; - dureri în abdomen, eructație; - hipotensiune arterială cu reducerea fluxului coronarian.	- cefalee; - hiperemie uşoară a conjunctivei; - senzație de nisip, usturime în ochi; - la persoanele după 40 ani sunt posibile modificări în cristalin.

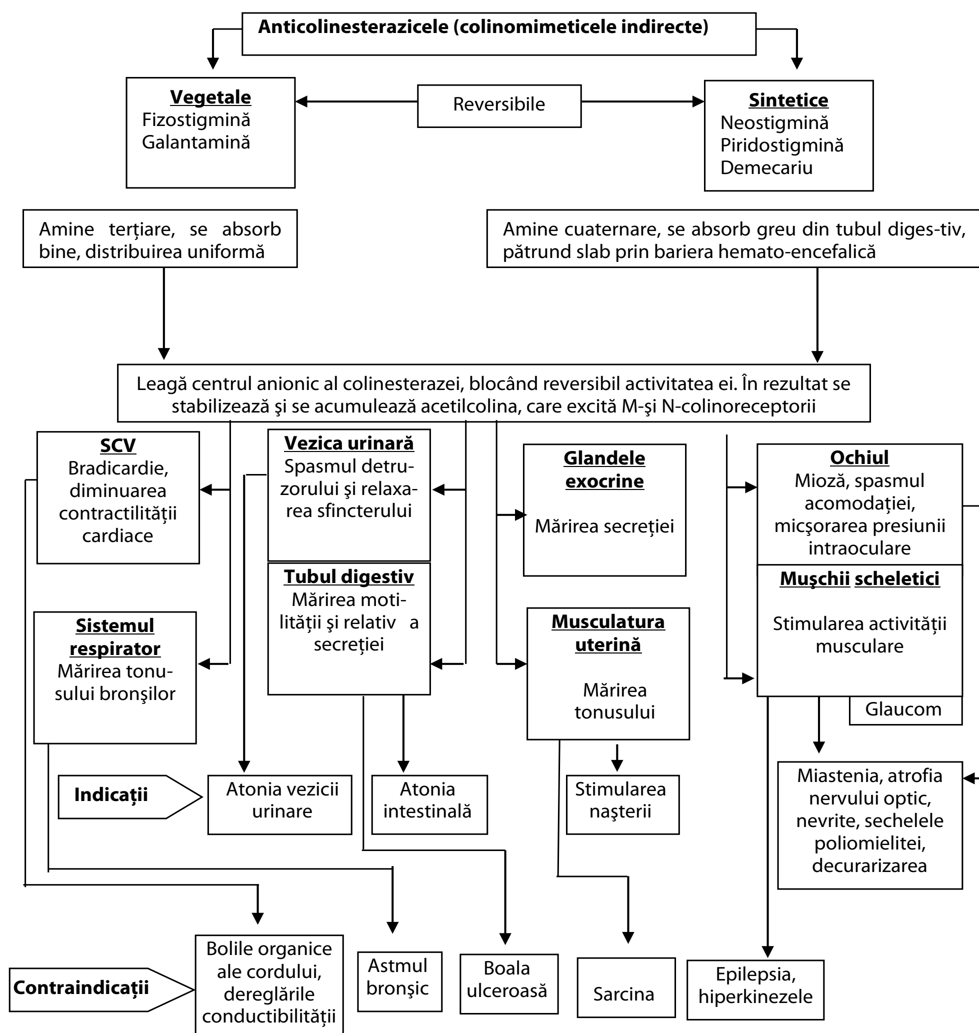


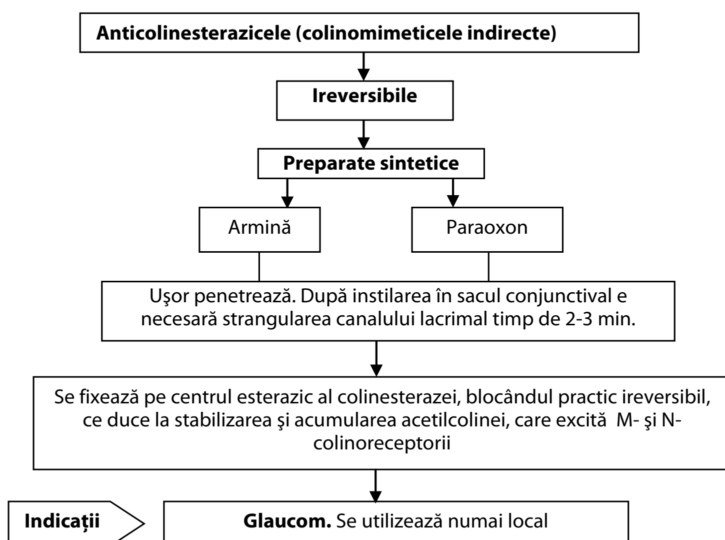
DISTRIBUIREA ANTICOLINESTERAZICELOR DUPĂ ACȚIUNEA PREDOMINANTĂ ASUPRA ORGANELOR

Tubul digestiv şi vezica urinară	Musculatura scheletală	Ochiul	SNC
↓ Neostigmină Fizostigmină Piridostigmină Distigmină Galantamină	↓ Galantamină Edrofoniu Ambenoniu Piridostigmină Neostigmină Distigmină	↓ Fizostigmină Paraoxon Neostigmină Demecariu Ecotiopat	↓ Galantamină Fizostigmină Rivastigmină Donepezil

. Interacţiunea acetilcolinei şi remediilor anticolinesterazice cu acetilcolinesteraza (schemă după D.A.Harchevici)




Anticolinesterazicele (colinomimeticele indirecte)
Vegetale
Fizostigmină
Galantamină
Reversibile
Sintetice
Neostigmină
Piridostigmină
Demecariu
Amine terțiare, se absorb bine, distribuirea uniformă
Amine cuaternare, se absorb greu din tubul diges-tiv, pătrund slab prin bariera hemato-encefalică
Leagă centrul anionic al colinesterazei, blocând reversibil activitatea ei. În rezultat se stabilizează şi se acumulează acetilcolina, care excită M-şi N-colinoreceptorii
SCV
Bradicardie, diminuarea contractilității cardiace
Vezica urinară
Spasmul detru-zorului şi relaxa-rea sfincterului
Glandele exocrine
Mărirea secreției
Ochiul
Mioză, spasmul acomodației, micşorarea presiunii intraoculare
Sistemul respirator
Mărirea tonu-sului bronşilor
Tubul digestiv
Mărirea moti-lității şi relativ a secreției
Musculatura uterină
Mărirea tonusului
Muşchii scheletici
Stimularea activității musculare
Glaucom
Indicații
Atonia vezicii urinare
Atonia intestinală
Stimularea naşterii
Miastenia, atrofia nervului optic, nevrite, sechelele poliomielitei, decurarizarea
Contraindicații
Bolile organice ale cordului, dereglările conductibilității
Astmul bronşic
Boala ulceroasă
Sarcina
Epilepsia, hiperkinezele

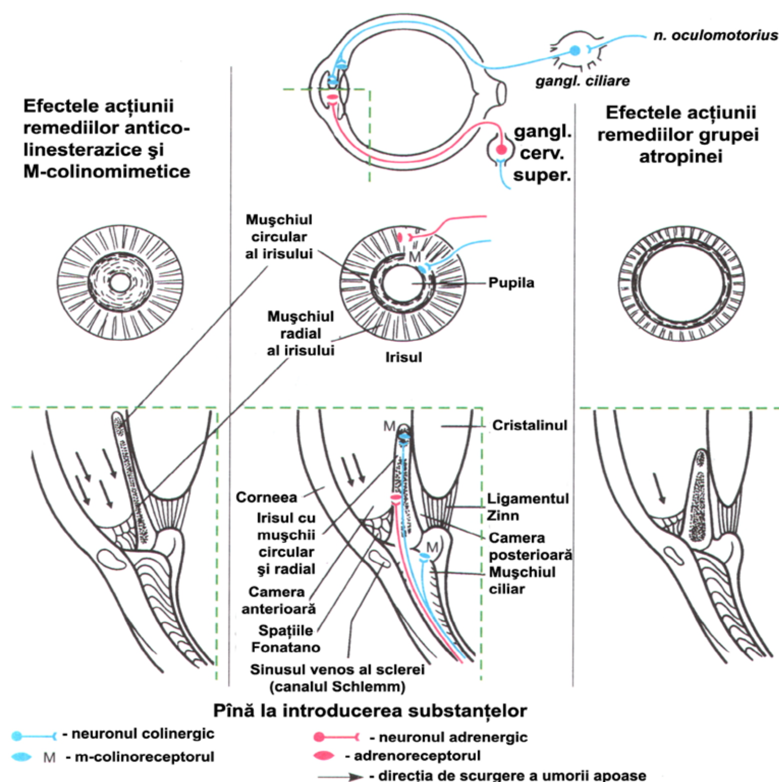


INFLUENȚA ANTICOLINESTERAZICELOR ASUPRA OCHIULUI

Efectul	*Mecanismul efectului*
Mioză	- provoacă micşorarea pupilei, cauzată de excitația indirectă a M-colinoreceptorilor muşchiului circular al irisului (m. sphincter pupillae) cu contracția lui;
Micşorează tensiunea intraoculară	- este rezultatul miozei. Irisul în acest caz devine mai subțire, unghiurile camerei anterioare a ochiului se deschid într-o măsură mai mare, ceea ce favorizează efluxul umorii apoase prin rețeaua trabeculară Fontanov (spațiile unghiului irido-cornean) în canalul Schlemm (sinusul venos al sclerei);
Provoacă spasmul acomodației	- stimulează direct M-colinoreceptorii muşchiului ciliar (m. ciliaris), ce are numai inervație colinergică → contracția acestuia relaxează ligamentul Zinn (centura ciliară) şi măreşte curbura cristalinului → ochiul se stabileşte în punctul cel mai apropiat de vedere.

EFECTELE OFTALMICE ALE COLINOMIMETICELOR

Acțiunea	**Pilocarpina**	**Aceclidina**	**Fizostig-mina**	**Neostigmina**	**Demecariu**
Începutul, min	10-15	10	5-15		20
Maxim, min	30	30-60	30-60		12-24 ore
Durata, ore	2-8	6	2-8	2-3	4-5 zile
Concentrația	0,5-4%, rar 5-6%	2, 3, 5%	0,25-1%	0,5%	0,25; 0,5 şi 1%



Acțiunea substanțelor cu influență asupra inervației colinergice a ochiului (după D.A.Harchevici).
Numărul săgeților indică intensitatea efluxul umorii apoase.

INDICAȚIILE ŞI ELECȚIA PREPARATELOR ANTICOLINESTERAZICE

Indicațiile	Elecția anticolinesterazicelor
glaucom	fizostigmină, demecariu, ecotiopat, neostigmină, armină
atonia intestinală postoperatorie	neostigmină, piridostigmină, distigmină, galantamină, amipiridină
examenul radiologic al organelor tubului digestiv	neostigmină, fizostigmină, distigmină
atonia vezicii urinare	neostigmină, piridostigmină, galantamină, distigmină
intoxicații cu atropină, antidepresive triciclice, fenotiazine	fizostigmină, neostigmină, galantamină, amipiridină
miastenie	ambenoniu, galantamină, neostigmină, piridostigmină, distigmină
criza miastenică, diagnosticul miasteniei	edrofoniu, neostigmină
sechelele poliomielitei, traumele nervilor periferici	neostigmină, ambenoniu, galantamină, piridostigmină, distigmină
nevrite, polinevrite, radiculite	galantamină, neostigmină, piridostigmină
sechelele traumei SNC, ictusului cerebral, meningitelor, meningoencefalitei	galantamină
boala Alzheimer	galantamină, rivastigmină, donepezil
decurarizarea miorelaxantelor antidepolarizante	neostigmină, galantamină, piridostigmină
tahicardie paroxistică supraventriculară	neostigmină

PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ALE PREPARATELOR ANTICOLINESTERAZICE

Preparatul	***Particularitățile farmacologice***
1	**2**
Neostigmina	**Farmacodinamia.** Efectele farmacologice sunt cauzate de influența asupra M şi N-colinoreceptorilor şi determinate de dozele utilizate. Acțiunea preponderentă, în ordine descrescândă, asupra sistemelor şi organelor poate fi reprezentată astfel: tubul digestiv = vezica urinară > sinapsele neuromusculare > SCV > ochiul. **Indicațiile şi regimul de dozare.** Neostigmina este prescrisă în dependență de starea sistemului cardiovascular: 1) atonia intestinală postoperatorie, constipație atonă, pregătirea pentru urografie, retropneumoperitoneum – oral 1-2 comprimate/zi sau s/c, i/m câte 0,5-1 ml sol.0,05%), cu repetare la necesitate; 2) retenția urinară postoperatorie – 0,5 ml i/m sau s/c, cu repetare la nevoie în dependență de situația clinică; 3) miastenie – oral 75-300 mg/zi în 3-4 prize sau 1-4 ml s/c, i/m, concomitent cu atropină; 4) antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante – i/v 1-2,5 mg sau 2-5 ml, la necesitate, până la 5 mg (10 ml). Concomitent sau anterior se indică atropină 0,6-1,2 mg parenteral; 5) tahicardie paroxistică supraventriculară – dacă alte metode nu sunt eficiente; 6) glaucom primar şi secundar – câte 1-2 picături soluție 0,5% la 2-3 ore sau după necesitate **Farmacocinetica.** Neostigmina este un compus cuaternar de azot ce se absoarbe insuficient şi variat din tubul digestiv. Preparatul se indică cu 30 min. înainte de masă. Traversează greu membranele biologice inclusiv cea hematoencefalică. Neostigmina se inactivează parțial la prima trecere prin ficat şi este în parte hidrolizată de colinesterază. Preparatul parțial se elimină prin urină.
Piridostigmina	**Farmacodinamia.** După proprietăți este similară cu neostigmina şi posedă următoarele particularități: acționează preponderent asupra cordului, tubului digestiv. **Indicațiile şi regimul de dozare.** Piridostigmina se indică în: miastenie; ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante; atonie intestinală, constipație atonă. Particularitățile regimului de dozare în dependență de indicații: 1) miastenie -1-3 dragee 2-4 ori pe zi sau 120-200 mg în 3-4 prize s/c, i/m, i/v, câte 0,0005 de 5 ori/zi sau 1-5 mg/zi; 2) ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante se administrează i/v lent 0,005 cu 0,5 mg atropină; 3) atonie intestinală, constipație atonă – câte un comprimat dimineața şi seara, sau 1 drageu fiecare 4 ore. Utilizarea piridostigminei necesită precauție în primele 3 luni de sarcină, precum şi la asocierea cu morfină, barbiturice. **Farmacocinetica:** se absoarbe mai bine din tubul digestiv; efectul se dezvoltă mai lent (peste 2 ore) şi durează 3-6 ore, iar din comprimatele retard preparatul se eliberează lent, cu o durată de la 4 la 10 ore;

1	2
Fizostigmina (ezerina)	**Farmacodinamia:** efectul este mai manifest asupra ochiului, intestinului şi SNC; penetrează bariera hemato-encefalică şi înlătură efectele colinomimeticelor, fenotiazinelor şi antidepresivelor triciclice; interacţionează cu ambele colinesteraze de care este hidrolizată; se elimină prin urină sub formă de metaboliţi; colirul nu este stabil şi se colorează în roz la acţiunea luminii cu formare de metaboliţi, care exercită acţiune iritantă asupra conjunctivei. **Indicaţiile şi regimul de dozare.** Fizostigmina se prescrie în: glaucom; keratite, ulcere trofice ale irisului; intoxicaţii cu colinolitice, fenotiazine, antidepresive triciclice. Particularităţile regimului de dozare: a) glaucom – colir 0,1-1% -1-2 pic. 4-6 ori/zi (efectul apare peste 5-10 min. şi durează 4-5 ore); b) keratite, ulcere trofice ale corneei (alternând cu atropina pentru a împiedica aderenţa irisului); c) s/c sau i/v în intoxicaţii cu colinolitice, fenotiazine, antidepresive triciclice – 2 ml fizostigmină lent, la necesitate, câte 2-4 ml (2-4 mg) la fiecare 2-4 ore.
Distigmina (ubretid)	**Farmacodinamia:** se caracterizează prin: efect anticolinesterazic de lungă durată (până la 24 ore); predomină efectele M-colinomimetice. **Indicaţiile şi regimul de dozare.** Indicaţiile de bază ale distigminei sunt: atonia intestinală postoperatorie, constipaţii hipo- sau atonice, megacolon, atonia vezicii urinare şi a ureterelor; paralizii periferice ale musculaturii striate, miastenia. Regimul de dozare recomandat al distigminei este: i/m – 0,5 mg distigmină; următoarea injecţie se efectuează peste 24 ore. În caz de tratament individual se prevede întrerupere 2-3 zile. Intern, doza iniţială – 5 mg pe zi. În dependenţă de reacţia pacientului, doza se poate mări la 2 comprimate pe zi sau micşora la un comprimat în 2-3 zile.
Galantamina	**Farmacodinamia:** influenţă preponderentă asupra musculaturii striate; tubului digestiv; acţiune iritantă asupra conjunctivei din care cauză nu se foloseşte în oftalmologie; penetrează bariera hematoencefalică; este mai puţin toxică ca fizostigmina; **Indicaţiile şi regimul de dozare.** Indicaţiile de preferinţă ale galantaminei sunt: sechelele poliomielitei, nevrite, polinevrite, radiculite, radiculonevrite, paralizii spastice, sechele după accidente vasculare cerebrale, procese inflamatorii, afecţiuni toxice, traumatice (ictus, meningită, mielită, meningoencefalită etc.), ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante. La adulţi – s/c, de la 2,5-25 mg/zi. Tratamentul se începe cu doze minime, care treptat se majorează. Dozele mari se subdivizează în 3 prize. Durata curei – până la 50 zile. Se poate repeta de 2-3 ori cu intervale de 1-1,5 luni. Preparatul se recomandă de utilizat concomitent cu procedurile de fizioterapie, masaj, gimnastică curativă etc., care trebuie începute peste 1-2 ore după adminstrarea preparatului. În calitate de decurarizant se administrează la adulţi – i/v 10-20 mg galantamină.
Edrofoniu	**Farmacodinamia:** acţiune intensă asupra musculaturii striate prin mecanism direct (musculotrop) şi indirect; efectele asupra musculaturii striate se manifestă la doze care nu influenţează M-colinoreceptorii; spre deosebire de neostigmină efectul are latenţă şi durată scurtă de acţiune. **Indicaţiile şi regimul de dozare.** Indicaţiile preponderente ale edrofoniului sunt: ca antagonist al miorelaxantelor antidepolarizante; diagnosticul miasteniei; criza miastenică. Edrofoniul se administrează câte 10 mg i/v. Efectul durează 10 min.

FARMACOCINETICA PREPARATELOR ANTICOLINESTERAZICE

Parametrii	*Particularitățile*
Structura chimică	1) amine terțiare – galantamină, fizostigmină; 2) amine biscuaternare – neostigmină, piridostigmină, ambenoniu, edrofoniu, demecariu, distigmină.
Absorbția	Aminele terțiare se absorb bine şi mai uşor traversează barierele şi membranele biologice, inclusiv şi cea hematoencefalică. Aminele biscuaternare posedă o absorbție slabă şi inegală la administrarea perorală, practic nu penetrează bariera hematoencefalică. Se indică, de obicei, parenteral (s/c, i/m, i/v). Dozele pentru administrarea perorală sunt de 20-30 ori mai mari decât cele pentru utilizare parenterală.
Durata efectului	La administrarea i/v durata efectului constituie: pentru edrofoniu – circa 10-20 min. (survine peste 15-30 sec.); neostigmină – circa 20 min. (survine peste 1 min.); fizostigmină – circa 10-20 min. După injectarea s/c sau i/m a neostigminei efectul survine peste 10 min., cu o durată de 3-4 ore; la fizostigmină – peste 10-20 min. cu o durată de 2-4 ore; la galantamină efectul evoluează mai lent, dar mai durabil comparativ cu neostigmina. La administrarea internă durata efectului la neostigmină – 2-3 ore; piridostigmină – 3-6 ore, iar la formele prolongate – 4-10 ore; ambenoniu – 5-10 ore; distigmină – până la 24 ore.

DURATA MICŞORĂRII PRESIUNII INTRAOCULARE LA UTILIZAREA ANTICOLINESTERAZICELOR

Preparatul	*Începutul*	*Maxim*	*Durata*	*Notă*
Neostigmină	10 min.	30 min.	2-3 ore	Slab penetrează în mediile ochiului.
Fizostigmină	10 min.	30 min.	de la 4-8 până la 24-48 ore	Nu este avantajos în cură prelungită.
Demecariu	20 min.	4-24 ore	4-5 zile	Potență mare şi efect durabil.
Ecotiopat	15 min.		1-2 săpt.	Efectul este intens şi durabil.

ANTICOLINESTERAZICELE

Contraindicații	**Precauții**	**Reacții adverse**
- astm bronşic; - parkinsonism; - peritonită; - ileus paralitic; - obstrucție mecanică a intestinului şi vezicii urinare.	- bradicardie; - hipotensiune arterială; - epilepsie; - anestezie cu ciclopropan; - trimestrul I al gravidității; - boala ulceroasă; - maladii cardio-vasculare; - tireotoxicoză.	- hipersalivație; - anorexie; - greață, vomă; - diaree; - colici abdominale; - hipersecreție bronşică; - dispnee expiratorie; - transpirație; - fasciculații şi slăbiciune musculare; - bradicardie; - hipotensiune arterială; - bronhospasm.

INTERACȚIUNILE ANTICOLINESTERAZICELOR

Potențează efectele	Micşorează efectele
- suxametoniului; - colinomimeticelor; - β-adrenoliticelor; - simpatoliticelor; (β-adrenoliticelor, simpatoliticelor →) asociere periculoasă	- α,β -adrenomimeticelor; - α- adrenomimeticelor; - anestezicelor locale.

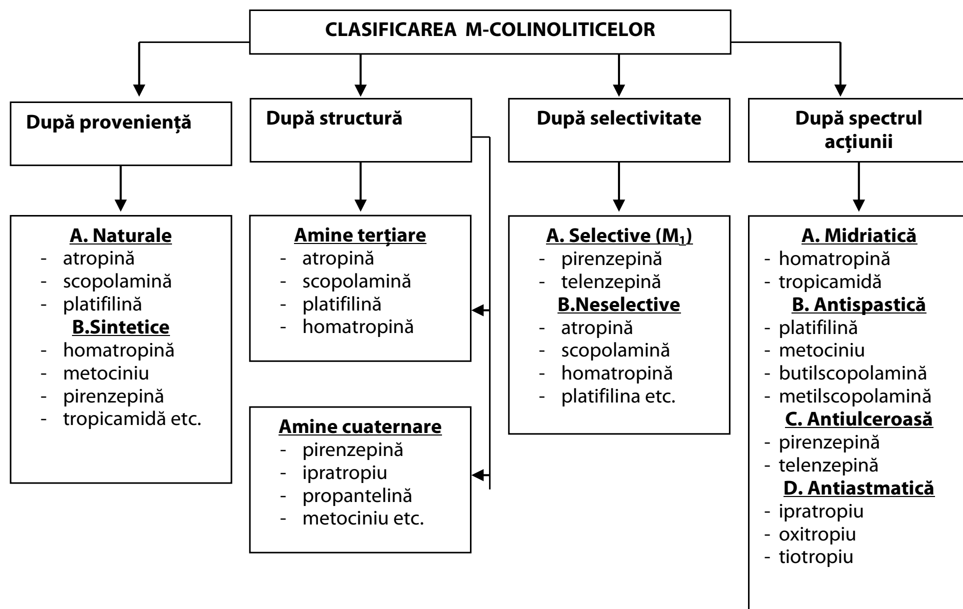
Efectele se sumează	Diminuează efectul	Manifestă antagonism
cu: - antidiabeticele orale; - anestezicele generale; - opioidele; - excitantele SNC; - glicozidele cardiace; - hipnoticele; - vasodilatatoarele.	- miorelaxantelor antidepolarizante; - M-colinoliticelor; - ganglioplegicelor; - deprimant (miorelaxant) al aminoglicozidelor.	cu: - β -adrenomimeticele; - antiaritmicele; - antidepresivele triciclice; - antiparkinsonienele; - anticonvulsivantele; - neurolepticele.

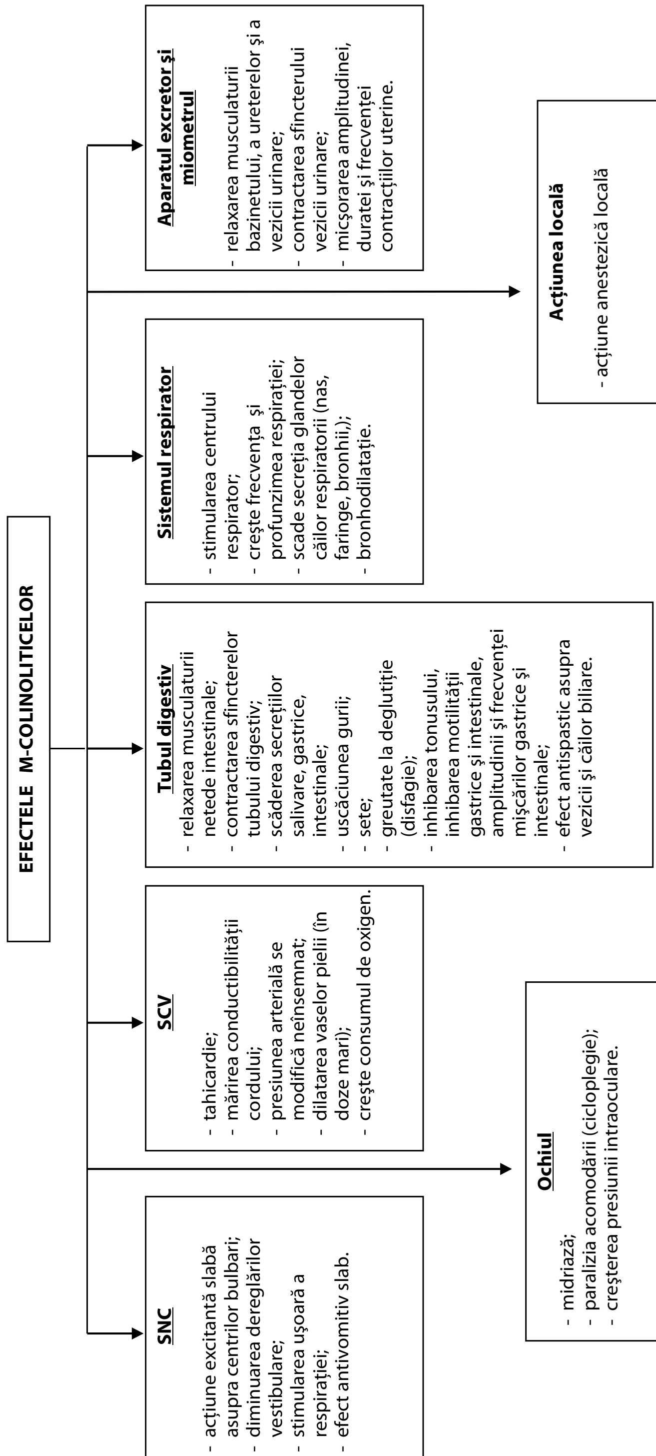
INTOXICAȚIA ACUTĂ CU CIUPERCI (BUREȚI PESTRIȚI) ŞI COMPUŞI FOSFORORGANICI

BUREȚI PESTRIȚI		COMPUŞI FOSFORORGANICI	
tabloul clinic	**tratamentul**	**tabloul clinic**	**tratamentul**
- mioză; - spasmul acomodației; - hipersalivație; - bronhospasm; - bradicardie; - bloc atrio-ventricular până la stop cardiac; - motilitate mărită (ce poate fi văzută vizual); - hipersecreție; - relaxarea sfincterelor (greață, vomă, diaree); - poliurie; - rar – convulsii.	1. M-colinoblocante (atropină în doze obişnuite şi repetarea la necesitate); 2. Înlăturarea toxicului; 3. Bronhoaspirație 4. În hipotensiunea acută - efedrină, dopamină etc.; 5. Rehidratarea organismului.	- mioză; - spasmul acomodației; - hipersalivație; - transpirație; - bronhospasm; - bronhoree; - bradicardie; - bloc atrio-ventricular ; - mărirea motilității; - hipersecreție; - relaxarea sfincterilor (greață, vomă, diaree); - poliurie; - convulsii; **<u>GRADUL INTOXICAȚIILOR:</u>** **I grad** – faza miotică; **II grad** – faza bronhospastică; **III grad** – faza convulsivă. A. Predominarea efectelor M-colinomimetice; B. Predominarea efectelor N-colinomimetice.	1. **M-colinoblocante (atropină)** 1 – doza de atac; 2 – doza de menținere: **I grad** – 1-2 ml atropină s/c sau i/m, apoi câte 0,5 ml s/c peste fiecare 30 min.; **II grad** – 2-4 ml atropină i/m sau i/v, apoi câte 1-2 ml peste fiecare 10 min.; **III grad** – 4-8 ml atropină i/m sau i/v, apoi câte 2-3 ml fiecare 3-8 min. i/v, i/m. În toate gradele de intoxicație, atropina se administrează până la o atropinizare uşoară. 2. **Reactivatorii colinesterazei:** - izonitrozină, - trimedoxim. 3. **Îndepărtarea toxicului.** 4. **Respirație artificială, bronhoaspirație.** 5. **Anticonvulsivante:** - tiopental, diazepam; - trimetadionă. 6. **În hipotensiunea acută:** efedrină, dopamină, norepinefrină etc.

PARASIMPATOLITICELE
(colinolitice, colinoblocante, anticolinergice, antimuscarinice, antiacetilcolinice, vagolitice)

Colinoliticele – substanțe care blochează acțiunea acetilcolinei (antagoniștii mediatorului) asupra M- sau N-colinoreceptorilor sau pe ambele tipuri de receptori concomitent şi înlătură efectele excitării inervației colinergice.




EFECTELE M-COLINOLITICELOR
SNC
- acțiune excitantă slabă asupra centrilor bulbari;
- diminuarea dereglărilor vestibulare;
- stimularea uşoară a respirației;
- efect antivomitiv slab.
SCV
- tahicardie;
- mărirea conductibilității cordului;
- presiunea arterială se modifică neînsemnat;
- dilatarea vaselor pielii (în doze mari);
- creşte consumul de oxigen.
Tubul digestiv
- relaxarea musculaturii netede intestinale;
- contractarea sfincterelor tubului digestiv;
- scăderea secrețiilor salivare, gastrice, intestinale;
- uscăciunea gurii;
- sete;
- greutate la deglutiție (disfagie);
- inhibarea tonusului, inhibarea motilității gastrice şi intestinale, amplitudinii şi frecvenței mişcărilor gastrice şi intestinale;
- efect antispastic asupra vezicii şi căilor biliare.
Sistemul respirator
- stimularea centrului respirator;
- creşte frecvența şi profunzimea respirației;
- scade secreția glandelor căilor respiratorii (nas, faringe, bronhii,);
- bronhodilatație.
Aparatul excretor şi miometrul
- relaxarea musculaturii bazinetului, a ureterelor şi a vezicii urinare;
- contractarea sfincterului vezicii urinare;
- micşorarea amplitudinei, duratei şi frecvenței contracțiilor uterine.
Ochiul
- midriază;
- paralizia acomodării (cicloplegie);
- creşterea presiunii intraoculare.
Acțiunea locală
- acțiune anestezică locală

FARMACOCINETICA UNOR PARASIMPATOLITICE

Preparatele	*Calea de administrare, doza*	*Acțiunea*			*Cuplarea cu proteinele, %*	*$T_{1/2}$, ore*	*Eliminarea*
		Debut, min.	*Maxim, min.*	*Durata, ore*			
Atropină	Oral 0,5-1mg; s/c, i/m, i/v 0,32mg; Inhalator 0,5-1,5mg		>60 15-60 15-20 30-90	3-5 4-5	40-50	De la 1-1,5 până 13-38	De la 30-50% până la 75-95% sub formă neschimbată.
Ipratropiu	Inhalator 20-40 µkg	10-40	1-3 ore	3-6	-	3-4	Prin urină şi parțial prin tubul digestiv
Pirenzepină	Oral 50 mg; i/m, i/v-10mg		1,5-3 ore	5-12	12	10-11	În majoritate, prin secreție biliară şi scaun sub formă neschimbată; prin urină -10%, la administrarea intravenoasă creşte la 50%

M-COLINOLITICE

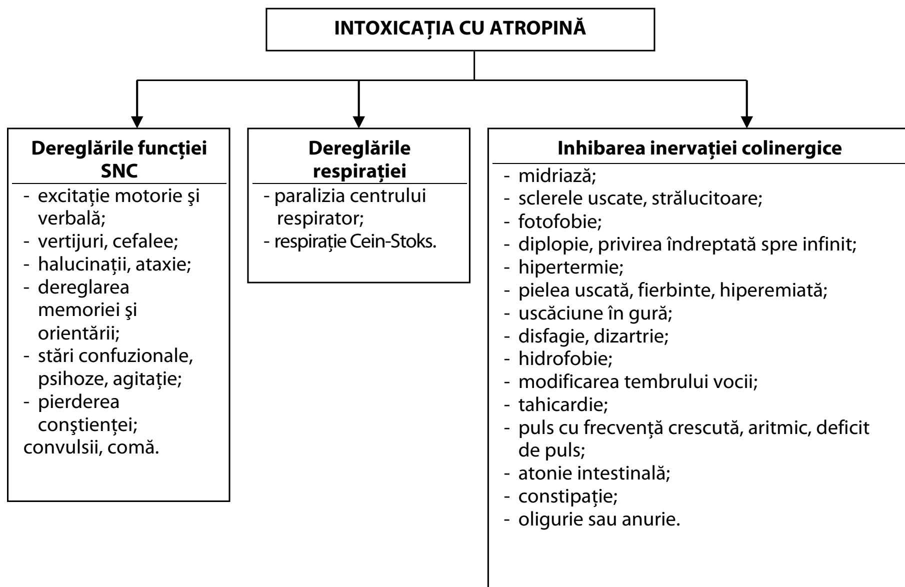
Indicații	*Contraindicații, precauții*	*Efecte adverse*
- irite, iridociclite, prolaps iridian; - cercetarea fundului de ochi; - determinarea indicelui de refracție al cristalinului (alegerea ochelarilor); - preanestezie; - bradiaritmii, bloc atrio-ventricular; - colicele intestinale, biliare, renale; - boala ulceroasă; - enterite, colite, cistite; - intoxicații cu bureți pestriți, substanțe parasimpatomimetice, anticolinesterazice şi compuşii organofosforici; - profilaxia cinetozelor; - parkinsonism; - hipertensiune intracraniană; - electroşoc.	- glaucom şi suspiciunea de glaucomă; - ateroscleroza coronariană; - tahiaritmii; - boala ulceroasă cu hipersecreție acidă; - stenoză pilorică; - hipertrofia şi adenomul de prostată; - la nou-născuți şi copii mici.	- uscăciunea gurii; - dereglări de vedere (pierderea capacității de acomodare de aproape); - fotofobie; - reducerea transpirației; - constipație; - retenție de urină; - tahicardie; - midriază.

EFECTELE OFTALMICE ALE PARASIMPATOLITICELOR

Preparatele	*Midriaza*		*Cicloplegia*	
	Efect maxim, min	*Durata, ore*	*Efect maxim, min.*	*Durata, ore*
Atropină	30-40	7-10 zile	40-60	8-12 zile
Scopolamină	20-30	3-5 zile	30-60	5-7 zile
Homatropină	40-60	24	40-60	24-36
Platifilină	20-40	3-5	30-60	5-6
Tropicamidă	20-45	1-2	20-45	6

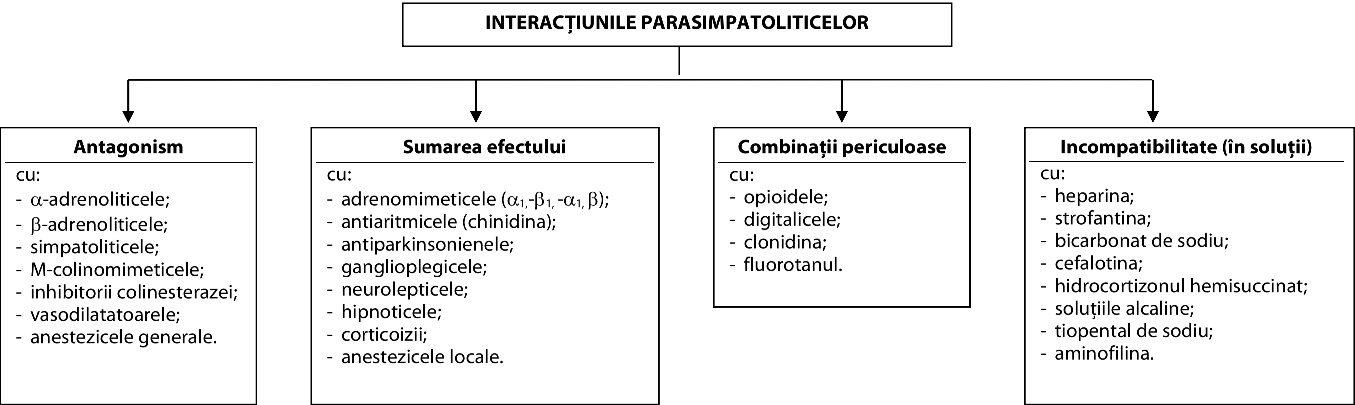
DURATA MIDRIAZEI, PROVOCATĂ DE PARASIMPATOLITICE

Preparatele	*Durata, ore*	
	Sol. 1%	**Sol. 0,1%**
Atropină	168 – 192	48 – 72
Scopolamină	72 – 96	20 – 24
Platifilină	36 – 46	2 – 6
Homatropină	24	2 – 6
Tropicamidă	1 – 2	0,2 – 0,5



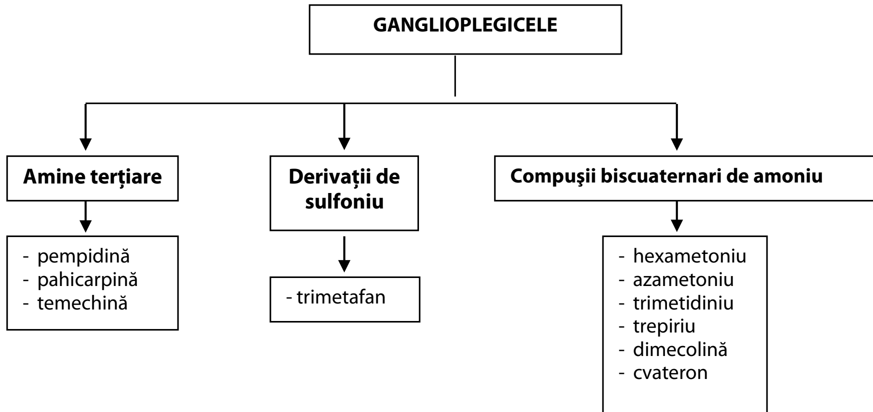
TRATAMENTUL INTOXICAȚIEI CU ATROPINĂ

Detoxicarea organismului	Susținerea respirației, activității cardiace	Lupta cu hipertermia	Abolirea excitației psihomotorii	Înlăturarea blocadei colinergice
- spălături gastrice; - îngerarea cărbunelui medicinal Medicas E; - purgative saline; - diureză forțată; - hemotransfuzii, transfuzie de plasmă; - corecția echilibrului hidroelectrolitic.	- efedrină; - nicetamidă; - cafeină benzoat de Na; - respirație asistată; - oxigen.	- împachetări umede; - încăpere rece şi întunecoasă; - coctailuri litice; - analgezice antipiretice.	- barbiturice de scurtă durată; - cloralhidrat; - tranchilizante; - neuroleptice.	-fizostigmină; -neostigmină; -galantamină.



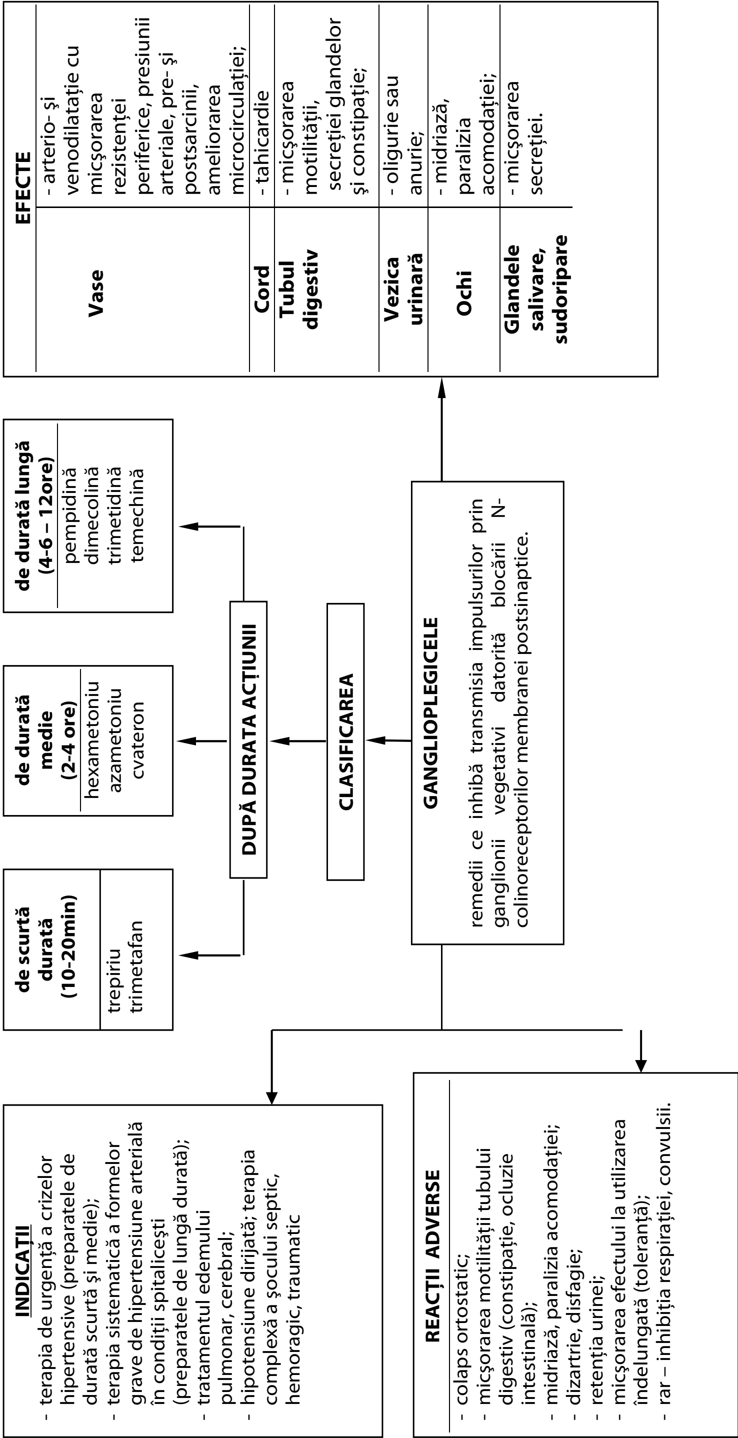
GANGLIOPLEGICELE
(gangliolitice, blocante ganglionare, deconectante ganglionare)

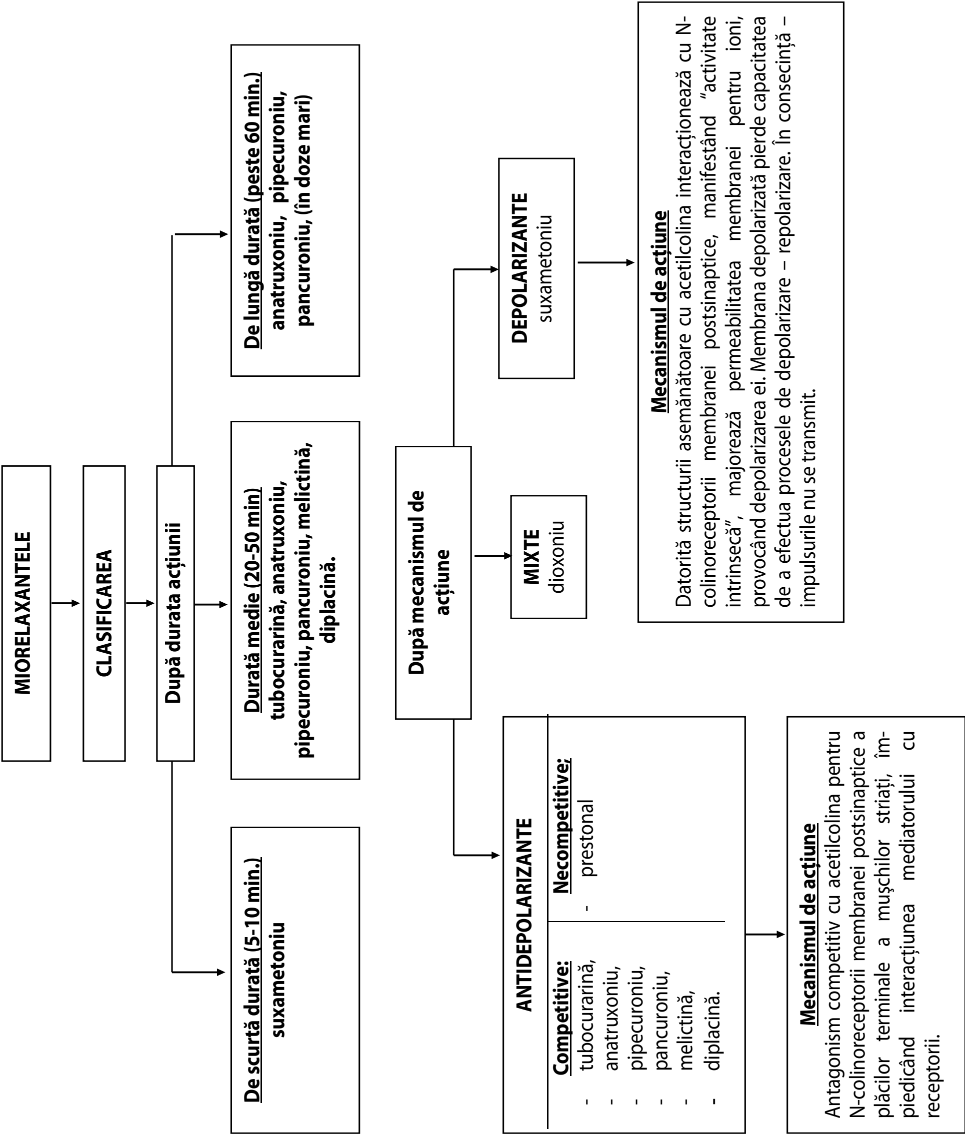
Ganglioplegicele sunt substanțe cu afinitate pentru receptorii N-colinergici, ce întrerup temporar transmiterea impulsului nervos la nivelul ganglionilor vegetativi, acționând într-o singură fază, paralizantă a celulelor ganglionare.

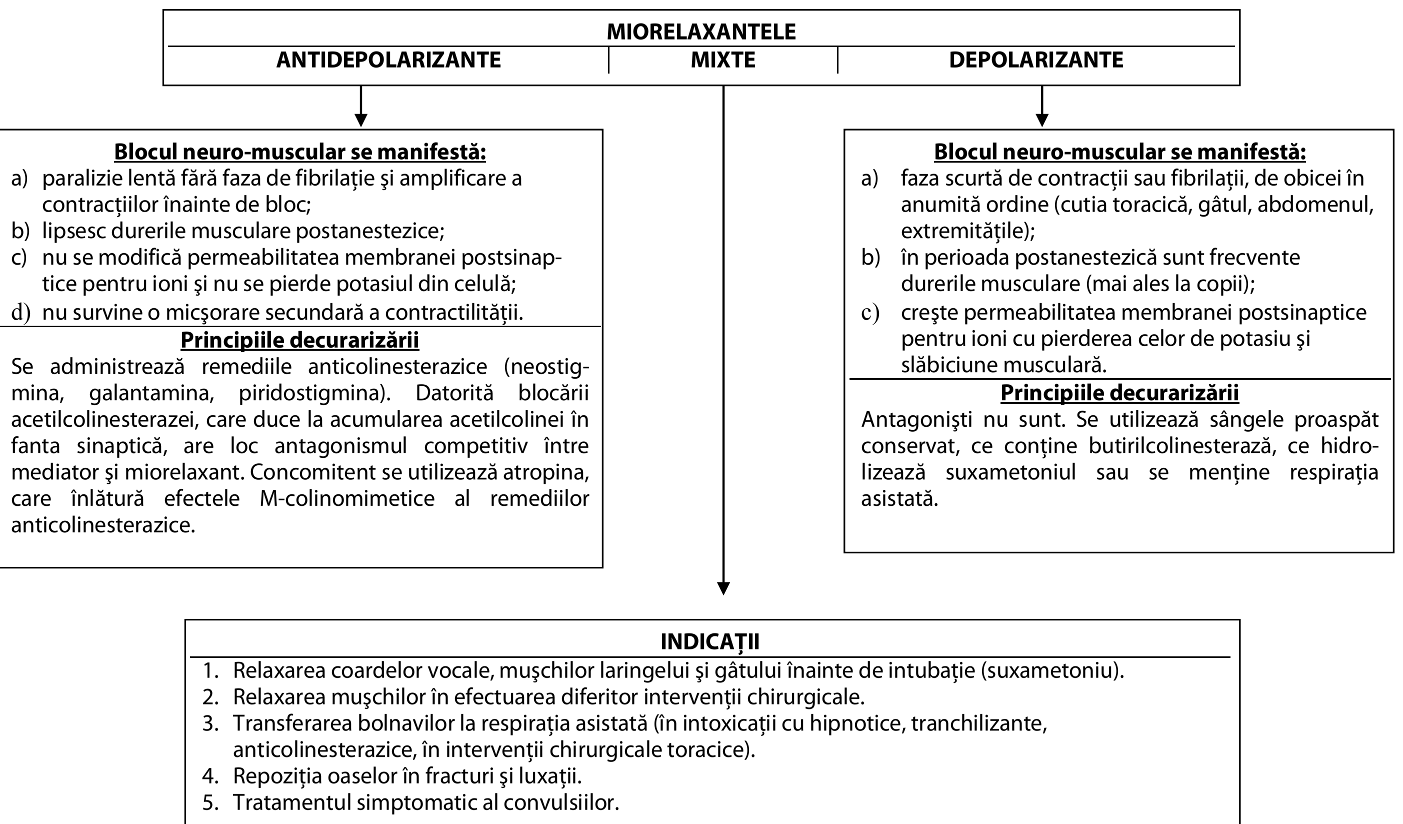


EFECTELE GANGLIOPLEGICELOR ÎN DEPENDENȚĂ DE INERVAȚIA ORGANELOR

Organul	***Predominarea tonusului***	***Efectele***
Arteriolele	Simpatic	Vasodilatație, hipotensiune arterială, reducerea vitezei circulației, ameliorarea asigurării cu sânge a organelor.
Venele	Simpatic	Venodilatație, reducerea presarcinii şi volumului sistolic, deponarea sângelui
Cordul	Parasimpatic	Tahicardie
Tubul digestiv	-//-	Micşorarea motilității, constipații, scăderea secreției
Vezica urinară	-//-	Oligurie sau anurie
Ochiul	-//-	Midriază, cicloplegie (paralizia acomodării)
Glandele salivare	-//-	Uscăciune în gură
Glandele sudoripare	Simpatic	Micşorarea secreției


GANGLIOPLEGICELE
remedii ce inhibă transmisia impulsurilor prin ganglionii vegetativi datorită blocării N-colinoreceptorilor membranei postsinaptice.
CLASIFICAREA
DUPĂ DURATA ACȚIUNII
de scurtă durată (10-20min)
trepiriu
trimetafan
de durată medie (2-4 ore)
hexametoniu
azametoniu
cvateron
de durată lungă (4-6 – 12ore)
pempidină
dimecolină
trimetidină
temechină
EFECTE
Vase
- arterio- și venodilatație cu micșorarea rezistenței periferice, presiunii arteriale, pre- și postsarcinii, ameliorarea microcirculației;
Cord
- tahicardie
Tubul digestiv
- micșorarea motilității, secreției glandelor și constipație;
Vezica urinară
- oligurie sau anurie;
Ochi
- midriază, paralizia acomodației;
Glandele salivare, sudoripare
- micșorarea secreției.
INDICAȚII
- terapia de urgență a crizelor hipertensive (preparatele de durată scurtă și medie);
- terapia sistematică a formelor grave de hipertensiune arterială în condiții spitalicești (preparatele de lungă durată);
- tratamentul edemului pulmonar, cerebral;
- hipotensiune dirijată; terapia complexă a șocului septic, hemoragic, traumatic
REACȚII ADVERSE
- colaps ortostatic;
- micșorarea motilității tubului digestiv (constipație, ocluzie intestinală);
- midriază, paralizia acomodației;
- dizartrie, disfagie;
- retenția urinei;
- micșorarea efectului la utilizarea îndelungată (toleranță);
- rar – inhibiția respirației, convulsii.


MIORELAXANTELE
CLASIFICAREA
După durata acțiunii
De scurtă durată (5-10 min.)
suxametoniu
Durată medie (20-50 min)
tubocurarină, anatruxoniu, pipecuroniu, pancuroniu, melictină, diplacină.
De lungă durată (peste 60 min.)
anatruxoniu, pipecuroniu, pancuroniu, (în doze mari)
După mecanismul de acțiune
ANTIDEPOLARIZANTE
Competitive:
- tubocurarină,
- anatruxoniu,
- pipecuroniu,
- pancuroniu,
- melictină,
- diplacină.
Necompetitive:
- prestonal
MIXTE
dioxoniu
DEPOLARIZANTE
suxametoniu
Mecanismul de acțiune
Antagonism competitiv cu acetilcolina pentru N-colinoreceptorii membranei postsinaptice a plăcilor terminale a mușchilor striați, împiedicând interacțiunea mediatorului cu receptorii.
Mecanismul de acțiune
Datorită structurii asemănătoare cu acetilcolina interacționează cu N-colinoreceptorii membranei postsinaptice, manifestând "activitate intrinsecă", majorează permeabilitatea membranei pentru ioni, provocând depolarizarea ei. Membrana depolarizată pierde capacitatea de a efectua procesele de depolarizare – repolarizare. În consecință – impulsurile nu se transmit.


MIORELAXANTELE
ANTIDEPOLARIZANTE
MIXTE
DEPOLARIZANTE
Blocul neuro-muscular se manifestă:
a) paralizie lentă fără faza de fibrilație şi amplificare a contracțiilor înainte de bloc;
b) lipsesc durerile musculare postanestezice;
c) nu se modifică permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni şi nu se pierde potasiul din celulă;
d) nu survine o micşorare secundară a contractilității.
Principiile decurarizării
Se administrează remediile anticolinesterazice (neostigmina, galantamina, piridostigmina). Datorită blocării acetilcolinesterazei, care duce la acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică, are loc antagonismul competitiv între mediator şi miorelaxant. Concomitent se utilizează atropina, care înlătură efectele M-colinomimetice al remediilor anticolinesterazice.
Blocul neuro-muscular se manifestă:
a) faza scurtă de contracții sau fibrilații, de obicei în anumită ordine (cutia toracică, gâtul, abdomenul, extremitățile);
b) în perioada postanestezică sunt frecvente durerile musculare (mai ales la copii);
c) creşte permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ioni cu pierderea celor de potasiu şi slăbiciune musculară.
Principiile decurarizării
Antagonişti nu sunt. Se utilizează sângele proaspăt conservat, ce conține butirilcolinesterază, ce hidrolizează suxametoniul sau se menține respirația asistată.
INDICAȚII
1. Relaxarea coardelor vocale, muşchilor laringelui şi gâtului înainte de intubație (suxametoniu).
2. Relaxarea muşchilor în efectuarea diferitor intervenții chirurgicale.
3. Transferarea bolnavilor la respirația asistată (în intoxicații cu hipnotice, tranchilizante, anticolinesterazice, în intervenții chirurgicale toracice).
4. Repoziția oaselor în fracturi şi luxații.
5. Tratamentul simptomatic al convulsiilor.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A MIORELAXANTELOR PERIFERICE

Preparatele	*Dozele uzuale, intravenos*	*Acțiunea*			*Decurarizarea*
		Începutul (min.)	*Maxim (min.)*	*Durata (min.)*	
Tubocurarină	10-15 mg	1-1,5	3-4	20-30 30-60	Administrarea neostigminei sau galantaminei
Galamină	80-120 mg	1-2	3-4	20-30	
Pancuroniu	2,5-7 mg	<1	1,5-2	45-60	
Anatruxoniu	0,07-0,08 mg/kg 0,1-0,12 mg/kg 0,15-0,2 mg/kg	1,5-2	2-5	20-25 40-60 60-120	
Dioxoniu	0,03-0,04 mg/kg	1,5-3		20-40	
Pipecuroniu	0,04-0,06 mg/kg	1,5-3	3-5	50	
Suxametoniu	20-80 mg (0,3-1,1 mg/kg)	1-1,5	2	5-10	Respirația asistată, transfuzia sângelui

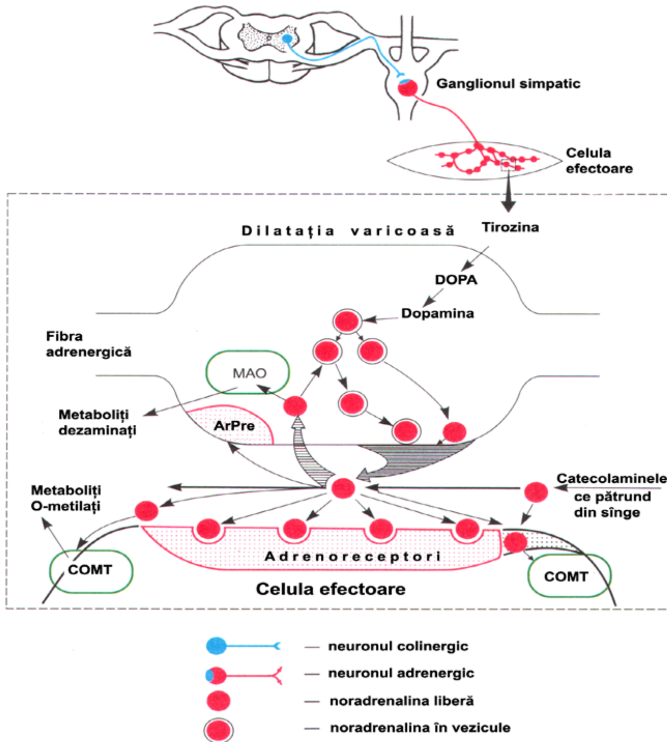
INTERACȚIUNILE MIORELAXANTELOR

Efectele pot fi accentuate de:		**Sumația efectelor**	**Deprimarea respiratorie**	**Potențarea efectelor**	**Diminuarea efectului antidepolarizant**	**Combinație periculoasă**
-aminoglicozide; -amfotericina B; -clindamicină; -tiamină; -lincomicină; -polimixine; -colistină; -tranchilizante.	-acid etacrinic; -furosemid; -diuretice tiazide; -propranolol; -chinidină; -sulfat de Mg; -neuroleptice.	cu: -antihistaminicele; -antiparkinsonienele; -anticonvulsivantele (fenitoină, tolperison).	este accentuată de anestezicele, generale.	- anestezicele generale; - opioidele; - hipnoticele.	- remedile antico-linesterazice; - propanidid; - corticosteroizii; - adrenalina; - clorura de K^-	- inhibitorii monoamin-oxidazei.

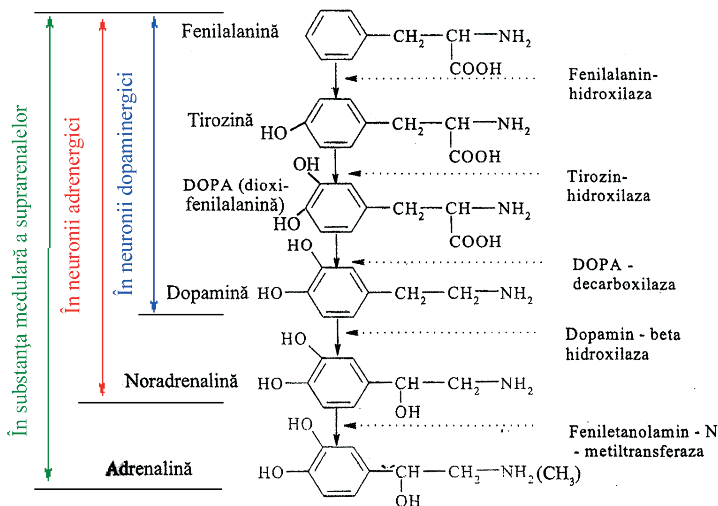
REACȚIILE ADVERSE ALE MIORELAXANTELOR PERIFERICE

Reacțiile adverse	*Preparatele responsabile*
Hipotensiune arterială	- miorelaxantele antidepolarizante (de ex.: tubocurarina), prin activitate gan-glioplegică moderată, precum prin influența inhibitoare asupra n-colinore-ceptorilor zonei sinocarotidiene şi medulosuprarenalelor; - tubocurarina şi alte preparate pot stimula eliberarea histaminei;
Tahicardie	- miorelaxantele antidepolarizante (ex: pancuroniul) manifestă acțiune M-colinolitică (vagolitică) marcată asupra inimii;
Aritmii cardiace	- miorelaxantele depolarizante în rezultatul depolarizării membranei postsinaptice → efluxul ionilor de potasiu din muşchii striați cu ↑ concentrației lor în lichidul extracelular şi plasmă.
Dureri musculare	- miorelaxantele depolarizante în perioada postoperatorie uneori provoacă dureri musculare ca rezultat al microtraumatizării muşchilor în timpul fasciculațiilor şi pierderilor de ioni de potasiu.
Creşterea tensiunii arteriale	- remediile curarizante depolarizante în doze mari stimulează N-colinoreceptorii ganglionilor şi medulosuprarenalelor.
Bronhospasm	- tubocurarina contribuie la eliberarea histaminei.
Apnoe de lungă durată	- suxametoniul, la persoanele cu insuficiență ereditară de pseudocolinesterază (colinesterază plasmatică), poate să provoace apnoe (până la 6-8 ore şi mai mult în loc de obişnuitele 5-10 minute).
Creşterea presiunii intraoculare	- suxametoniul.

PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI ADRENERGIC



Sinapsa adrenergică (schemă).
MAO – monoaminoxidaza; COMT – catecol-O-metiltransferaza; ArPre – adrenoreceptorii presinaptici; Ef – celula efectoare.



Căile de biosinteză a dopaminei, noradrenalinei şi adrenalinei.

MECANISMELE DE REALIZARE A EFECTELOR EXCITĂRII ADRENORECEPTORILOR

Tipul	***Localizarea***	***Sistemul efectelor***	***Mesager secund***
α_1	Postsinaptici	stimularea fosfolipazei C prin intermediul proteinei Gq	creşterea concentraţiei inozitol trifosfatului / diacil glicerolului
α_2	Postsinaptici	inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	micşorarea concentraţiei AMPc
	Presinaptici	- deschid canalele K^+ - închid canalele Ca^{++}	creşte concentrația K^+ micşorarea concentrației Ca^{++}
$\beta_{1\text{-}3}$	Postsinaptici	stimulează adenilatciclaza prin proteina G_s	creşte concentrația AMPc
β_2	Presinaptici		
D_1	Postsinaptici	stimulează adenilatciclaza prin proteina G_5	creşte concentrația AMPc
		stimulează fosfolipaza C	creşte concentrația inozitol trifosfat / diacilglicerol
D_2	Postsinaptici	inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	scade concentrația AMPc
	Presinaptici	canalele Ca^{2+} (G) canalele K^+ (G)	$\downarrow Ca^{2+}$ $\downarrow K^+$
D_3	Post- şi presinaptici		
D_4	Post- şi presinaptici	inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi	micşorează concentrația AMPc
D_5	Postsinaptici	stimulează adenilatciclaza prin proteina G_s	creşte concentrația AMPc

LOCALIZAREA ŞI EFECTELE LA EXCITAREA α-ADRENORECEPTORILOR ŞI/SAU ADMINISTRAREA α-ADRENOMIMETICELOR

Localizarea	***Efectele la excitarea a-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea α-AM***
α_1- postsinaptici	
- vasele (pielii şi mucoaselor, mezenteriale, renale şi mai puțin coronariene şi cerebrale de diametru mare)	- constricția vaselor cu creşterea rezistenței periferice şi centralizarea hemodinamicii, reducerea microcirculației;
- musculatura netedă a aparatului genito-urinar şi miometrului	- efect stimulator (constricția, contracția miometrului gravid);
- sfincterele tubului digestiv	- spasme;
- capsula splinei	- contracție;
- muşchiul radial al irisului	- midriază, creşterea presiunii intraoculare;
- muşchii foliculilor părului	- contracția (pielea găinii);
- SNC	- stimulare, vigilență, răspuns la factorii stresanți şi anorexie;
- miocard	- efect inotrop pozitiv;
- ficat	- stimularea glicogen – fosforilazei cu hiperglicemie.
α_2 – pre- şi postsinaptici	
- SNC	- depresie, bradicardie, hipotensiune;
- vase	- constricție;
- musculatura netedă a tubului digestiv	- relaxare;
- țesutul adipos	- lipoliză;
- pancreas	- hiposecreția de insulină;
- adenohipofiză	- secreția hormonului de creştere;
- trombocite	- agregare;
- membrana presinaptică, sistemul vegetativ simpatic	- micşorarea eliberării mediatorului.

LOCALIZAREA ŞI EFECTELE LA EXCITAREA β- ADRENORECEPTORILOR ŞI/SAU ADMINISTRAREA β- ADRENOMIMETICELOR

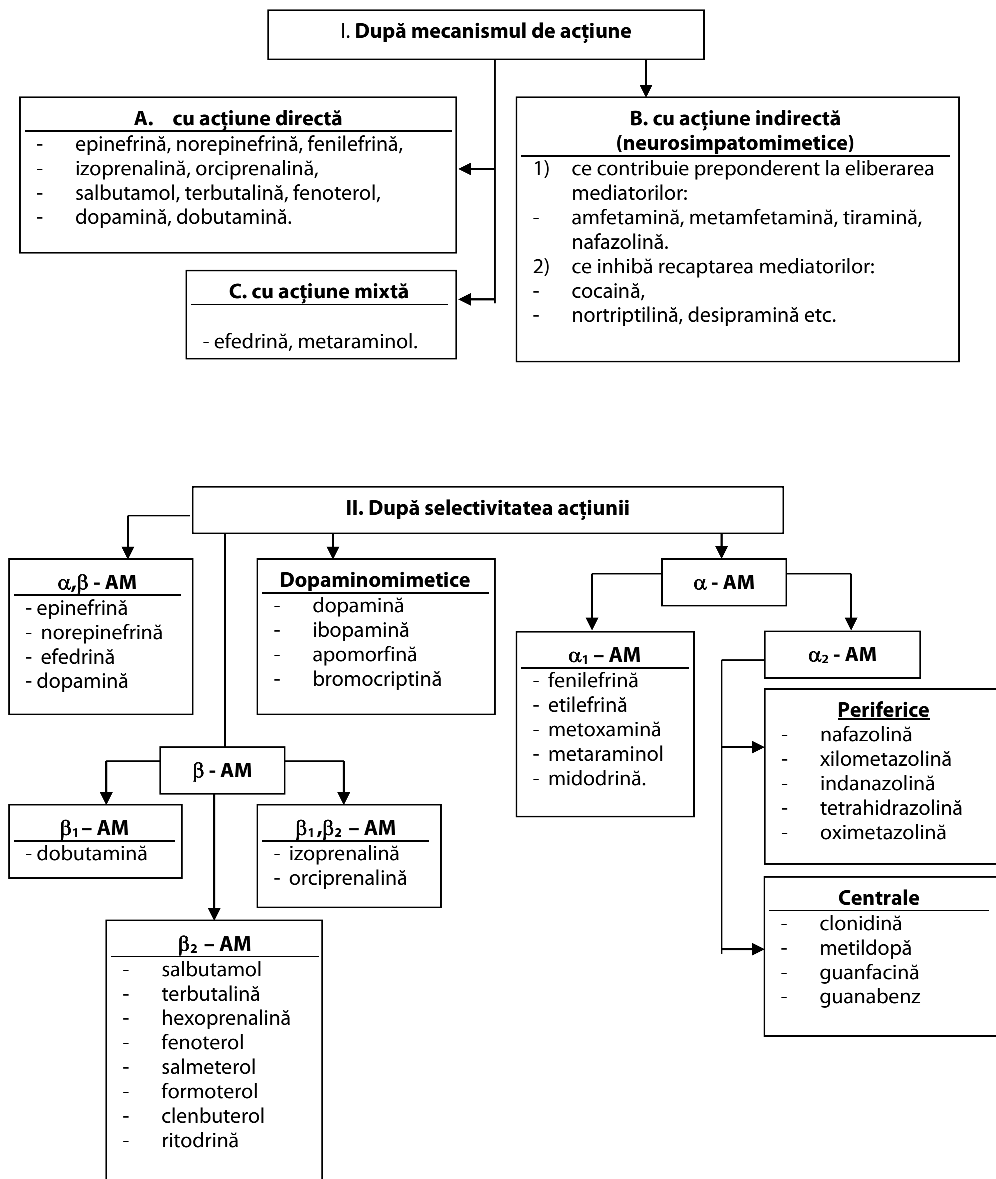
Localizarea	**Efectele la excitarea receptorilor**
β_1- postsinaptici	
- miocard	- efect inotrop pozitiv (creşte contractilitatea); - efect cronotrop pozitiv (-//- frecvența); - efect dromotrop pozitiv (-//- conductibilitatea); - efect batmotrop pozitiv (-//- automatismul); - creşterea intensității proceselor metabolice şi a necesității în oxigen.
- SNC	- efect antidepresiv?
- neurohipofiza	- secreție de ADH (vasopresină);
- aparatul juxtaglomerular renal	- secreție de renină;
- țesutul adipos	- lipoliză.
β_2 – pre- şi postsinaptici	
- vasele (coronariene, cerebrale de diametru mic, a muşchilor scheletici)	- vasodilatație;
- bronhii	- relaxare;
- miometrul	- relaxare;
- musculatura netedă a tubului digestiv şi aparatului genito-urinar	- relaxare;
- muşchiul ciliar	- spasmul acomodației (acomodare pentru departe);
- ficatul	- activarea glicogenolizei;
- epiteliul bronhiilor	- creşte secreția de mucus şi surfactant;
- muşchii scheletici	- tremor, activarea glicogenolizei;
- pancreasul	- creşte secreția insulinei;
- trombocitele	- micşorarea agregării;
- măduva spinării	- stimularea eritropoezei;
- membrana lizozomilor	- stabilizarea membranei;
- membrana presinaptică	- creşte eliberarea mediatorilor.
β_3-postsinaptici	
- țesutul adipos	- stimularea lipolizei.
- miocardul, vasele, musculatura netedă a tubului digestiv, vezicii biliare, prostata, musculatura striată.	- rolul fiziologic nu este încă stabilit.

LOCALIZAREA ŞI EFECTELE LA EXCITAREA DOPAMINORECEPTORILOR (ADMINISTRAREA DOPAMINOMIMETICILOR)

Tipul	***Localizarea***
$D_{1\,A} = D_1$	postsinaptic
$D_{1\,B} = D_5$	postsinaptic
$D_{2\,A} = D_2$	post – şi presinaptic
$D_{2\,B} = D_3$	post – şi presinaptic
$D_{2\,C} = D_4$	post – şi presinaptic
Efectele	
Centrale	***Periferice***
D_1 şi D_2 – ganglionii bazali sistemul limbic< D_3 – sistemul limbic.	D_1–vasele renale, mezenteriale, coronariene, cerebrale – miocard; D_2 – musculatura netedă a tubului digestiv – membrana presinaptică.
- creşte activitatea motorie; - stare timică, plăcere; - hipotermie; - creşte secreția prolactinei; - greață, vomă; - diminuarea eliberării acetilcolinei.	- vasodilatație; - efect inotrop pozitiv; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv; - vomă; - diminuarea eliberării mediatorilor.

ADRENOMIMETICELE (SIMPATOMIMETICELE)

CLASIFICAREA ADRENOMIMETICELOR



III. După utilizarea farmacoterapeutică

A. Hipertensive sau antihipotensive
- epinefrină
- norepinefrină
- dopamină
- fenilefrină
- etilefrină
- metoxamină
- metaraminol
- midodrină
- efedrină

B. Cardiostimulatoare
- dopamină
- ibopamină
- dobutamină
- izoprenalină
- epinefrină
- orciprenalină
- efedrină

C. Vasoconstrictoare locale
- nafazolină
- xilometazolină
- indazolină
- tetrahidrazolină
- epinefrină
- pseudoefedrină

D. Bronholitice
- terbutalină
- salbutamol
- fenoterol
- salmeterol
- hexoprenalină
- formoterol
- clenbuterol
- efedrină
- izoprenalină
- orciprenalină

E. Tocolitice
- terbutalină
- hexoprenalină
- ritodrină
- salbutamol
- fenoterol

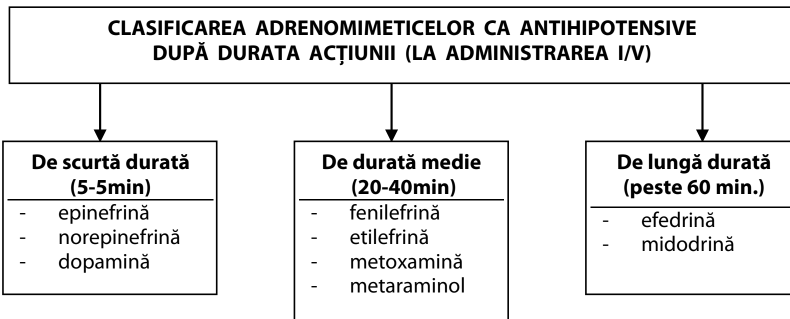
F.Vasodilatatoare periferice
- izoxuprină
- bametan
- bufenină

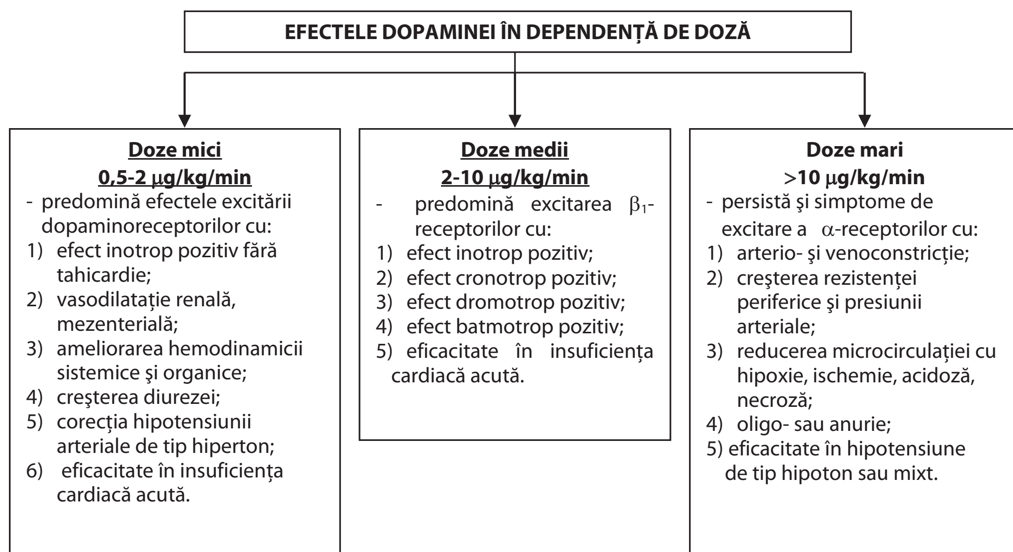
H.Anorexigene
- fenteramină
- fenmetrazină
- amfepramonă
- mazindol

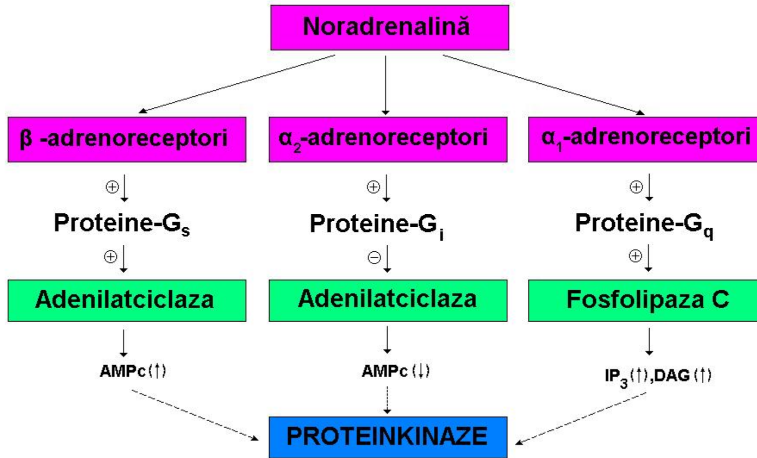
G. Antihipertensive
- clonidină
- metildopă
- guanfacină
- guanabenz

K. Antidepresive
- nortriptilină
- desipramină
- amitriptilină etc.

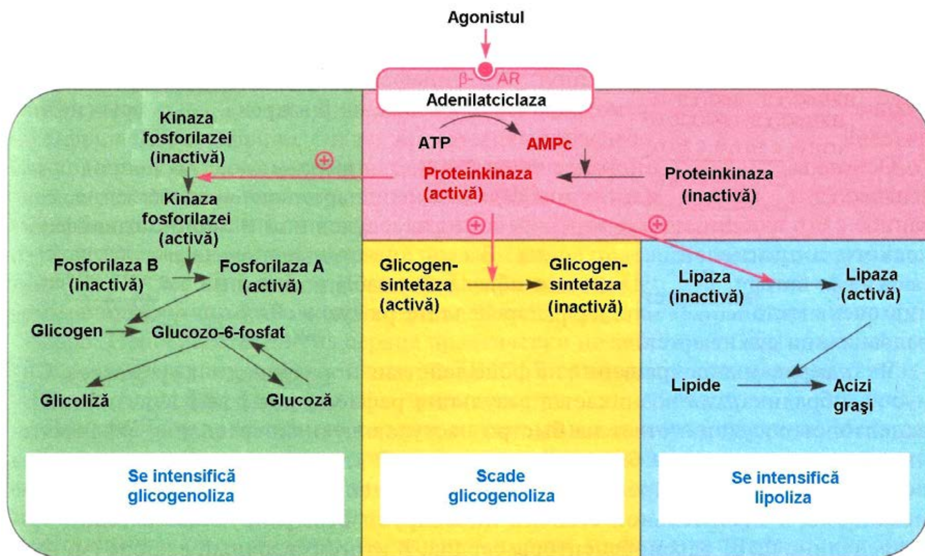
I. Psihostimulatoare
- amfetamină




EFECTELE DOPAMINEI ÎN DEPENDENȚĂ DE DOZĂ
Doze mici
0,5-2 μg/kg/min
- predomină efectele excitării dopaminoreceptorilor cu:
1) efect inotrop pozitiv fără tahicardie;
2) vasodilatație renală, mezenterială;
3) ameliorarea hemodinamicii sistemice şi organice;
4) creşterea diurezei;
5) corecția hipotensiunii arteriale de tip hiperton;
6) eficacitate în insuficiența cardiacă acută.
Doze medii
2-10 μg/kg/min
- predomină excitarea β1-receptorilor cu:
1) efect inotrop pozitiv;
2) efect cronotrop pozitiv;
3) efect dromotrop pozitiv;
4) efect batmotrop pozitiv;
5) eficacitate în insuficiența cardiacă acută.
Doze mari
>10 μg/kg/min
- persistă şi simptome de excitare a α-receptorilor cu:
1) arterio- şi venoconstricție;
2) creşterea rezistenței periferice şi presiunii arteriale;
3) reducerea microcirculației cu hipoxie, ischemie, acidoză, necroză;
4) oligo- sau anurie;
5) eficacitate în hipotensiune de tip hipoton sau mixt.

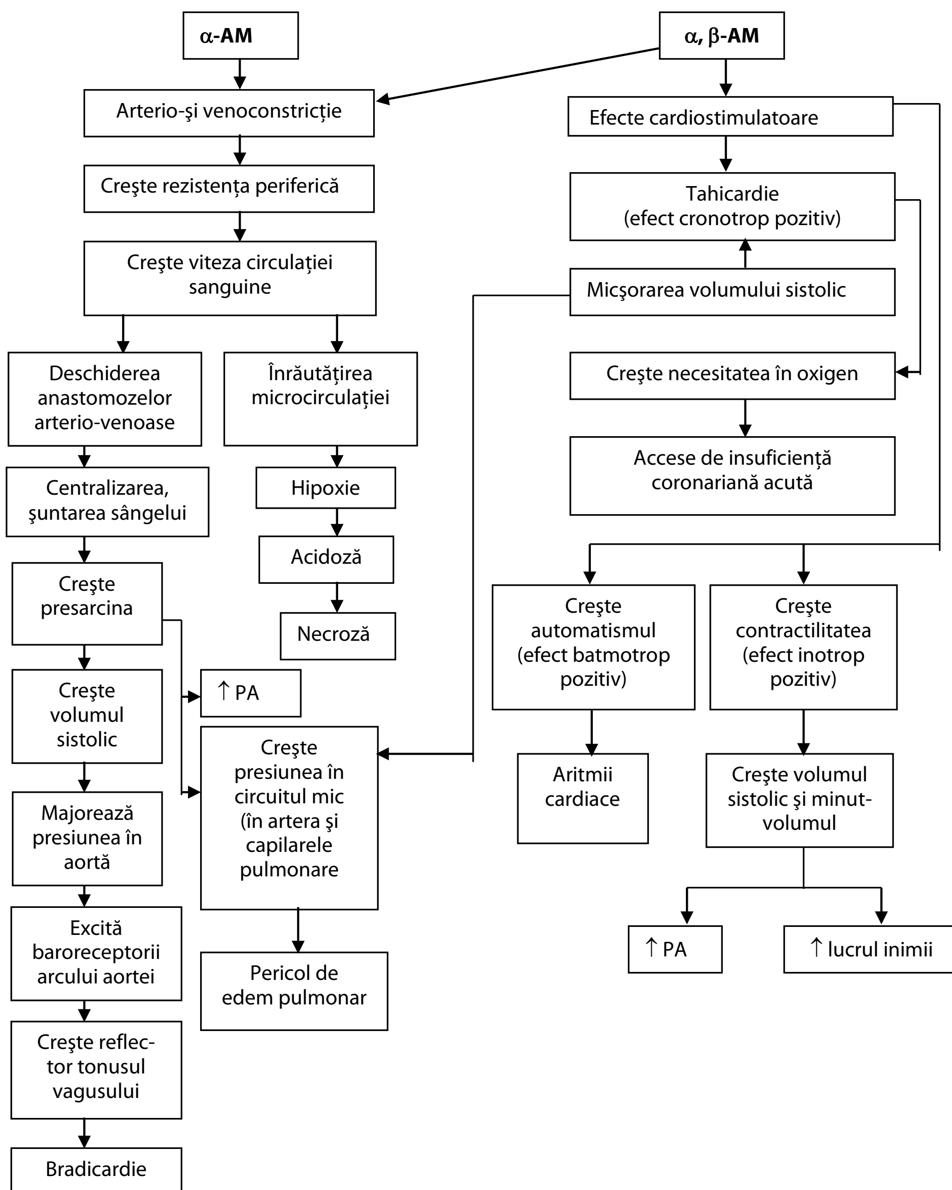


Căile de interacțiune a noradrenalinei cu efectorul diferitor tipuri de adrenoreceptori (după D.A.Harchevici).



Influența remediilor, ce stimulează β-adrenoreceptorii, asupra metabolismului energetic.
β-AR – β-adrenoreceptorii; (+) – acțiune stimulatoare.

FARMACODINAMIA α şi α, β-AM



FARMACODINAMIA ALFA-BETA-ADRENOMIMETICELOR

Parametrii	Caracterizarea efectelor farmacodinamice
1	2
Particularitățile de acțiune a preparatelor	- epinefrina – acționează asupra $beta_1$-, $beta_2$-, $alfa_1$ şi $alfa_2$-receptorilor; - efedrina influențează: a) membrana presinaptică, ce contribuie la eliberarea mediatorului (NoAdr.); b) inhibarea recaptării neuronale a mediatorului; c) stimularea slabă directă a $beta_1$-, $beta_2$-, $alfa_1$ şi $alfa_2$-receptorilor; - norepinefrina – acționează asupra $alfa_1$-, $alfa_2$ şi $beta_1$-receptorilor (predomină excitarea alfa-adrenoreceptorilor, din care cauză este considerat preponderent drept alfa-adrenomimetic); - dopamina – acționează asupra dopamino-, $beta_1$-, $beta_2$-, $alfa_1$ şi $alfa_2$-receptorilor (efectele depind de doza administrată);
Asupra cordului	- efect inotrop pozitiv (cardiostimulator puternic) – ↑ contractilitatea miocardului prin stimularea beta-$_1$-adrenoreceptorilor din miocard, cu ↑ volumului sistolic (VS) şi minut-volumului (MV); - efect cronotrop pozitiv (tahicardie) – ↑ frecvența contracțiilor cardiace (FCC); - efect dromotrop pozitiv – ↑ conductibilitatea prin nodul atrio-ventricular, fasciculul Hiss şi fibrele Purkinje; - efectul batmotrop pozitiv – ↑ automatismul şi excitabilitatea miocardului (creşte probabilitatea aritmiilor); - ↑ necesitatea miocardului în oxigen, cu intensificarea metabolismului (glicogenolizei) ce provoacă acidoză, hipoxie → dezvoltarea anginei pectorale şi aritmiilor; - ↑ TA sistolică; - bradicardie reflectorie la utilizarea preponderent a norepinefrinei (excitarea baroreceptorilor arcului aortei datorită ↑ presiunii în aortă cu ↑ tonusului vagusului);
Asupra vaselor	- vasoconstricția vaselor pielii şi mucoaselor, mezenteriale şi renale prin stimularea alfa-adrenoreceptorilor → ↑ presarcinii şi postsarcinii; - arterio- şi venoconstricție sistemică, după principiul cu cât este mai mic diametrul vasului, cu atât e mai puternică constricția (sfincterele precapilare > metarteriole > arteriole > artere sau venule > vene) → reducerea microcirculației → hipoxie → acidoză până la necroza țesuturilor; - vasele musculaturii striate – vasodilatație (excitarea $beta_2$-receptorilor din vasele de diametru mic) la doze mici şi vasoconstricție (excitarea alfa-adrenoreceptorilor vaselor mari) la doze mari; - dilatarea vaselor ficatului; - dilatarea vaselor plămânilor (sunt prezenți alfa- şi beta-receptorii), dar presiunea în artera pulmonară creşte, datorită ↑ presarcinii şi FCC; - vasele coronariene conțin alfa (vasoconstricție), $beta_1$ şi $beta_2$ şi dopaminoreceptori (dilatare), dar predomină coronarodilatația, datorită unor mecanisme de reglare proprii; - vasele cerebrale – constricție (alfa-receptori) intensă a arterelor şi moderată a venelor; - vasele glandelor salivare – constricție ($alfa_1$-receptori); - ↑ TA, datorită ↑ FCC şi vasoconstricției sistemice, cu ↑ presarcinii, dar la finele administrării se constată o ↓ TA datorită vasodilatației prin $beta_2$-receptori; - rezistența vasculară periferică (RVP) se ↓ la doze medii, cu ↓ TA diastolice datorită vasodilatației prin $beta_2$-receptori, în timp ce TA medie creşte, datorită ↑ TA sistolice; - RVP la dozele mari de epinefrină creşte;
Asupra musculaturii netede	- bronhodilatație – excitarea $beta_2$-receptorilor contribuie la înlăturarea bronhospasmului de diferită geneză; - ↓ tonusul şi motilitatea tractului gastro-intestinal (excitarea $alfa_2$ şi $beta_2$-receptorilor); - ↑ tonusul sfincterelor (excitarea alfa-receptorilor); - ↑ tonusul sfincterului vezicii urinare (excitarea $alfa_1$-receptorilor); - relaxarea detruzorului vezicii urinare (excitarea $beta_2$-receptorilor); - contracția uterului (în sarcină) la excitarea alfa-receptorilor.

1	2
Asupra metabolismului	- ↑ glicogenoliza (excitarea $beta_2$ şi alfa-receptorilor) din ficat, muşchii striaţi; - ↑ glicogenolizei → hiperglicemie, hiperlactacidemie şi hiperkaliemie; - hiperlactacidemia, datorită scindării glicogenului în muşchii striaţi, cu formarea lactatului şi ieşirea lui în sânge; - hiperglicemia; a) ↑ glicogenoliza şi ↓sinteza glicogenului (excitarea $beta_2$-receptorilor); b) ↑ gluconeogeneza (excitarea alfa sau $beta_2$-receptorilor); c) ↓ secreția insulinei de celulele beta-ale insulelor Langerhans (excitarea $alfa_2$-receptorilor); d) ↓ captarea glucozei de țesuturi; - ↑ lipoliza →↑ acizilor graşi în plasmă (hiperlipidemie) la excitarea $beta_3$-receptorilor, iar la excitarea $alfa_2$-receptorii se inhibă lipoliza; - ↑ metabolismul bazal (efect calorigen);
Alte efecte	- ochi – midriază activă, prin excitarea $alfa_1$-receptorilor muşchiului radial al irisului; - ↓ presiunea intraoculară, prin ↓ producerii de lichid intraocular - contracția capsulei splinei, prin excitarea alfa-receptorilor; - ↓ secreția pancreatică; - glandele salivare produc o salivă densă şi vâscoasă cu ↓ secreției apei şi potasiului (excitarea alfa-receptorilor); - ↑ transmisia neuro-musculară → ↑eliminarea Ach din terminațiile presinaptice şi acțiunea directă a Adr asupra muşchilor;
SNC	- efecte de excitare slab pronunțate: agitație, tremor, stimularea zonei chemoreceptoare a centrului vomei; - pe electroencefalogramă – desincronizarea EEG → semne de deşteptare;

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE ALFA-BETA-ADRENOMIMETICELOR

Indicațiile	- şocul anafilactic şi alte reacții alergice de tip imediat (epinefrina de elecție, norepinefrina în caz de menținere a hipotensiunii arteriale); - accese grave de astm bronşic şi status astmatic (epinefrina); - tratamentul astmului bronşic (uneori efedrina); - hipotensiune arterială acută de tip hipoton (mai frecvent norepinefrina, epinefrina şi efedrina – rar); - stop cardiac (epinefrina); - coma hipoglicemică (epinefrina); - bloc atrio-ventricular (epinefrina, efedrina); - prelungirea acțiunii anestezicelor locale (epinefrina); - glaucom cu unghi deschis; - ca decongestionant al mucoaselor (efedrina sau pseudoefedrina);
Contraindicațiile	- tahiaritmii; - ateroscleroză sistemică şi a vaselor coronariene, cerebrale; - hipertensiune arterială; - sarcină; - hipertiroidism; - administrarea pe fondal de ciclopropan, fluorotan, preparate de calciu;
Reacțiile adverse	- ↑ considerabilă a TA; - edem pulmonar; - tahicardie şi aritmii cardiace; - hiperglicemie până la comă hiperglicemică; - accese de angină pectorală până la infarct miocardic; - acidoză, hiperkaliemie; - reducerea microcirculației cu necroză tisulară; - moarte subită prin fibrilații ventriculare sau accidente vasculare; - tahifilaxie (efedrina).

FARMACODINAMIA ALFA-ADRENOMIMETICELOR

Parametrii	Caracterizarea efectelor farmacodinamice
Particularităţile de acţiune a preparatelor	**Fenilefrina (mezaton):** - nu se inactivează de COMT; - este mai stabilă; - poate fi administrată şi enteral; - are o durată mai mare de acţiune la administrarea i/v (20min) şi s/c (40-50 min); **Etilefrina (fetanol):** - poate fi administrată parenteral şi enteral; - are o durată mai mare de acţiune antihipotensivă; **Metoxamina** – analogul fenilefrinei şi prezintă un agonist alfa$_1$-selectiv; **Metaraminol, midodrina** – acţiune alfa-adrenomimetică de lungă durată; **Nafazolina, xilometazolina, oximetazolina**: - alfa$_2$ – adrenomimetice cu acţiune periferică; - provoacă constricţia vaselor mucoaselor (ca decongestante).
Acţiunea asupra cordului	- bradicardie reflectorie la utilizarea preponderent a norepinefrinei (excitarea baroreceptorilor arcului aortei datorită ↑ presiunii în aortă cu ↑ tonusului vagusului).
Acţiunea asupra vaselor	- vasoconstricţia vaselor pielii şi mucoaselor, mezenteriale şi renale prin stimularea alfa-adrenoreceptorilor → ↑ presarcinii şi postsarcinii; - arterio- şi venoconstricţie sistemică după principiul: cu cât este mai mic diametrul vasului, cu atât e mai puternică constricţia (sfincterele precapilare > metarteriole > arteriole > artere sau venule > vene) → reducerea microcirculaţiei → hipoxie → acidoză până la necroza ţesuturilor; - vasele musculaturii striate – vasoconstricţie (excitarea alfa-adrenoreceptorilor vaselor mari) la doze mari; - dilatarea vaselor plămânilor (sunt prezenţi alfa- şi beta-receptori), dar presiunea în artera pulmonară creşte, datorită ↑ presarcinii şi FCC; - vasele coronariene conţin alfa (vasoconstricţie); - vasele cerebrale – constricţie (alfa-receptori) intensă a arterelor şi moderată a venelor; - vasele glandelor salivare – constricţie (alfa$_1$-receptori); - constricţia vaselor mucoasei nazale, conjunctivei etc., cu ↓ edemului şi permeabilităţii vasculare; - ↑ TA, datorită vasoconstricţiei sistemice, cu ↑ presarcinii; - rezistenţa vasculară periferică (RVP) se ↑, datorită arterio- şi venoconstricţiei;
Asupra musculaturii netede	- ↓ tonusului şi motilităţii tractului gastro-intestinal (excitării alfa$_2$-receptorilor); - ↑ tonusul sfincterelor (excitarea alfa-receptorilor); - ↑ tonusul sfincterului vezicii urinare (excitarea alfa-1-receptorilor); - contracţia uterului (în sarcină), la excitarea alfa-receptorilor.
Alte efecte	- ochi – midriază activă, prin excitarea alfa$_1$-receptorilor muşchiului radial al irisului; - ↓ presiunea intraoculară, prin ↓ producerii de lichid intraocular; - contracţia capsulei splinei, prin excitarea alfa-receptorilor; - ↓ secreţia pancreatică; - glandele salivare produc o salivă densă şi vâscoasă, cu ↓ secreţiei apei şi potasiului (excitarea alfa-receptorilor); - ↑ transmisia neuro-musculară → ↑ eliminarea Ach din terminaţiile presinaptice.
Indicaţiile	- şocul anafilactic şi alte reacţii alergice de tip imediat (epinefrina de elecţie, fenilefrina în caz de menţinere a hipotensiunii arteriale); - hipotensiune arterială acută de tip hipoton (fenilefrina, etilefrina, metoxamina, metaraminol, midodrina); - prelungirea acţiunii anestezicelor locale (fenilefrina); - glaucom cu unghi deschis (fenilefrina); - ca decongestant al mucoaselor în rinite, conjunctivite, infecţii respiratorii acute etc. (nafazolina, xilometazolina, oximetazolina etc.)
Contraindicaţiile	- ateroscleroza sistemică şi a vaselor coronariene, cerebrale; - hipertensiune arterială; - sarcină.
Reacţiile adverse	- ↑ considerabilă a TA; - reducerea microcirculaţiei cu necroză tisulară; - acidoză, hiperkaliemie; - tahifilaxie (nafazolina, xilometazolina etc.)

FARMACODINAMIA BETA-ADRENOMIMETICELOR

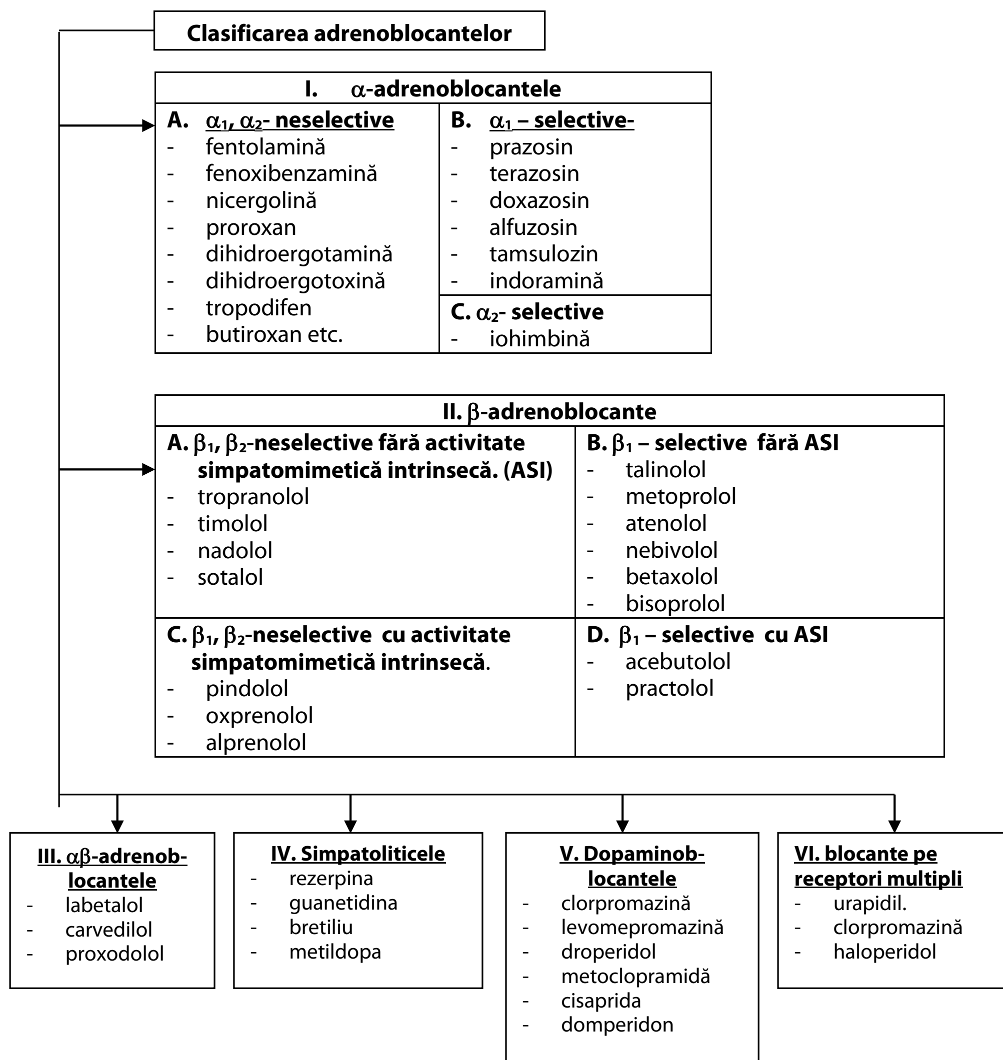
Parametrii	Caracterizarea efectelor farmacodinamice
1	2
Particularitățile de acțiune a preparatelor	- izoprenalina, orciprenalina – acționează asupra $beta_1$-, $beta_2$-receptorilor; - dobutamina, dopexamina – stimularea $beta_1$-receptorilor; - salbutamol, terbutalina, fenoterol, salmeterol, clenbuterol, formoterol – acționează asupra $beta_2$-receptorilor;
Asupra cordului	Acționează asupra $beta_1$-receptorilor din miocard şi sistemul conductibil: - efect inotrop pozitiv (cardiostimulator puternic) – ↑ contractilitatea miocardului, prin stimularea $beta_1$-adrenoreceptorilor din miocard, cu ↑ volumului sistolic (VS) şi minut-volumului (MV); - efect cronotrop pozitiv (tahicardie) – ↑ frecvența contracțiilor cardiace (FCC); - efect dromotrop pozitiv – ↑ conductibilitatea prin nodul atrio-ventricular, fasciculul Hiss şi fibrele Purkinje; - efectul batmotrop pozitiv – ↑ automatismul şi excitabilitatea miocardului (probabilitatea aritmiilor); - ↑ necesitatea miocardului în oxigen cu intensificarea metabolismului (glicogenolizei) ce duce la acidoză , hipoxie → dezvoltarea anginei pectorale şi aritmiilor; - ↑ TA sistolică;
Asupra vaselor	Acțiunea asupra $beta_2$-receptorilor: - vasele musculaturii striate – vasodilatație (excitarea $beta_2$-receptorilor din vasele cu diametrul mic); - dilatarea vaselor ficatului; - dilatarea vaselor plămânilor (sunt prezenți beta-receptori); - coronarodilatație, prin $beta_1$ şi $beta_2$ şi datorită unor mecanisme de reglare proprii; - dilatarea vaselor cerebrale de diametru mic; - ↑ TA, datorită ↑ FCC, dar se poate constată o ↓ TA, datorită vasodilatației, prin $beta_2$-receptorii; - rezistența vasculară periferică (RVP) se ↓, cu ↓ TA diastolice şi TA medii, datorită vasodilatației prin $beta_2$-receptori;
Asupra musculaturii netede	- bronhodilatație → excitării $beta_2$-receptorilor, cu înlăturarea bronhospasmului de diferită geneză; - ↑ secreția de surfactant şi funcția epiteliului; - ↓ tonusul şi motilitatea tractului gastro-intestinal (excitării $beta_2$-receptorilor); - relaxarea detrusorului vezicii urinare (excitarea $beta_2$-receptorilor); - relaxarea uterului (în sarcină) la excitarea $beta_2$-receptorilor (efect tocolitic).
Asupra metabolismului	- ↑ glicogenoliza (excitarea $beta_2$ -receptorilor din ficat, muşchii striați); - ↑ glicogenolizei → hiperglicemie, hiperlactacidemie şi hiperkaliemie; - hiperlactacidemia, datorită scindării glicogenului în muşchii striați, cu formarea lactatului şi ieşirea lui în sânge; - hiperglicemie moderată → ↑ glicogenoliza şi ↓ sinteza glicogenului (excitarea $beta_2$-receptorilor); - ↑ lipoliza → ↑ acizii graşi în plasmă (hiperlipidemie), la excitarea $beta_3$-receptorilor, iar a $alfa_2$-receptorilor – inhibă lipoliza; - ↑ metabolismul bazal (efect calorigen);
Alte efecte	- stimulează eritropoieza,
Indicațiile	- accese grave de astm bronşic şi status astmatic (preponderent $beta_2$-AM); - tratamentul astmului bronşic ($beta_2$-AM); - hipotensiune arterială acută de tip hiperton (mai frecvent dobutamina etc.); - bradicardii sinusale, bloc atrio-ventricular (izoprenalina, orciprenalina, dobutamina); - naşterea prematură, avortul spontan (fenoterol, terbutalina, hexoprenalina etc.); - dereglări ale circulației cerebrale şi periferice de tip ischemic (izoxuprina, bametan); - stimularea eritropoezei;

1	2
Contraindicațiile	- tahiaritmii; - maladii organice ale cordului.
Reacțiile adverse	- tahicardie şi aritmii cardiace; - acidoză, hiperkaliemie; - accese de angină pectorală până la infarct miocardic; - cefalee; - tremor; - tahifilaxie.

FARMACOCINETICA ADRENOMIMETICELOR

Grupa	*Particularitățile farmacocinetice*
α, β-adrenomimeticele	Epinefrina, norepinefrina, dopamina: - nu se absorb la administrare enterală, din care cauză se folosesc parenteral, şi îndeosebi intravenos prin perfuzie; - aceasta se datorează metabolismului rapid de către MAO sau COMT. $T_{0,5}$ = 2 min. Efedrina: - este utilă la administrarea intravenoasă şi internă; - metabolizarea este mai lentă, datorită faptului că este stabilă la acțiunea MAO; - se elimină prin urină sub formă neschimbată circa 90% în 24 ore în reacția acidă şi doar 30% în reacția alcalină; - $T_{0,5}$ la un pH=5 este de 3 ore, iar la un pH=6 – 6 ore; - la administrarea repetată nu se modifică parametrii farmacocinetici, fapt ce ne confirmă că tahifilaxia este de ordin farmacodinamic; - se elimină parțial prin lapte.
α-adrenomimeticele	Fenilefrina, metoxamina, metaraminolul, etilefrina: - sunt mai stabile la MAO şi COMT, din care cauză se metabolizează puțin mai lent; - au o durată de 20-40 min. la administrarea unimomentană i/v; - pentru unele preparate (midodrina, etilefrina), sunt create forme pentru administrarea internă, ceea ce permite utilizarea lor în tratamentul hipotensiunii arteriale cronice.
β-adrenomimeticele	- la administrarea internă, cel mai bine se absorb izoprenalina şi salbutamolul, variat – terbutalina (25-80%); - comparativ se cuplează puțin cu proteinele plasmatice (orciprenalina-10%; terbutalina 14-25%); - izoprenalina se metabolizează rapid şi practic complet ("efectul primului pasaj") în peretele intestinal şi ficat cu participarea MAO şi COMT; - alte β-adrenomimetice nu se metabolizează cu participarea acestora; - biodisponibilitatea, la administrarea perorală, constituie 40-50% pentru salbutamol, terbutalină, iar a orciprenalinei şi fenoterolului – peste 60%; - biodisponibilitatea la utilizarea inhalatorie constituie circa 10-15% din doză; - nu s-a stabilit cu certitudine corelația dintre concentrația în ser şi gradul efectului bronholitic; - viteza şi căile de metabolizare depind de calea de administrare. La utilizarea i/v –50-60% izoprenalină, salbutamol, terbutalină se elimină sub formă neschimbată şi 30-40% ca conjugați; - la administrarea per os – majoritatea se metabolizează, inhalator-preponderent se metabolizează, fie în plămâni sau mai frecvent în ficat, deoarece 85-95% din doza inhalată se înghite; - preparatul inhalat, din laringe şi treimea superioară a traheei penetrează în vena jugulară, iar apoi în ventriculul drept şi după aceasta în plămâni; - Din sectoarele mai inferioare ale tractului respirator, prin venele pulmonare, difuzează în ventriculul stâng şi apoi circulația coronariană. - La administrarea parenterală, preparatele sunt capabile să atingă toate nivelele căilor respiratorii şi să exercite efect bronholitic, fapt important pentru formele grave de astmă; - Izoprenalina, salbutamolul, terbutalina penetrează placenta şi se secretă prin laptele matern.

ADRENOBLOCANTELE



Alfa-ADRENOBLOCANTELE

Efectele	Indicații	Contraindicații şi precauții	Reacții adverse
- dilatarea vaselor, ce duce la scăderea rezistenței periferice şi presiunii arteriale; - ameliorarea microcirculației; - tahicardie reflectorie (ca rezultat al hipotensiei şi sporirii eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică datorită blocării α_2-receptorilor presinaptici); - acțiune indirectă asupra inimii prin scăderea rezistenței periferice, micşorarea presarcinii şi presiunii în circuitul mic, fapt ce se răsfrânge pozitiv asupra activității ventriculului stâng (se micşorează lucrul lui, precum şi presiunea telediastolică), iar apoi se reduce şi postsarcina. Toate acestea, dacă nu este tahicardie, duc la micşorarea lucrului cordului şi necesității în oxigen. Se îmbunătățeşte circulația coronariană; - acțiunea bronholitică (datorită majorării sensibilității β_2-receptorilor, precum şi dilatării sfincterelor prealveolare mărind astfel suprafața efectivă respiratorie); - α_1-adrenoblocantele selective mai puțin provocă tahicardie reflectorie, aceasta fiind cauzată, în principal, de gradul de micşorare a presiunii arteriale; - relaxarea sfincterelor tubului digestiv şi al vezicii urinare; - micşorarea concentrației lipoproteinelor aterogene la utilizarea îndelungată.	- combaterea puseelor (crizelor) hipertensive; - tratamentul şocului traumatic, cardiogen, combustiv (numai după normalizarea presiunii arteriale); - diagnosticul, tratamentul şi pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu feocromocitom; - insuficiența cardiacă acută şi cronică; - tratamentul complex a astmului bronşic; - tratamentul ulcerelor trofice ale gambei; - tratamentul complex a atoniei intestinale postoperatorie; - edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic; - oprirea metroragiilor în perioada postnatală; - profilaxia şi tratamentul tromboflebitelor; - tratamentul endarteriitelor, maladiei Raynaud; - tratamentul hipertensiunii arteriale (preponderent α_1-adrenoblocantele); - insuficiența cardiacă congestivă acută şi cronică (preponderent α_1-adrenoblocantele); - adenomul prostatei (α_1-adrenoblocantele).	- afecțiuni organice ale cordului; - gastrită şi ulcer (cu precauție); - infarct miocardic, angină pectorală; - hipotensiune arterială; - dereglări ale circulației cerebrale; - stenoză mitrală şi aortală (α_1-adrenoblocantele); - embolie pulmonară (α_1-adrenoblocantele); - sensibilitate la preparat.	- colaps ortostatic; - tahicardie; - creşterea peristaltismului intestinal şi secreției sucului gastric (greață, vomă, diaree, acutizarea ulcerului, dureri în abdomen); - hipoglicemie; - efectul "primei doze" (α_1-adrenoblocantele); - slăbiciune, cefalee, amețeli, iritabilitate, somnolență.

Beta – ADRENOBLOCANTELE

Efectele	**Indicaţii**	**Contraindicaţii şi precauţii**	**Reacţii adverse**
- efect cronotrop negativ (diminuează FCC); - efect inotrop negativ (diminuează contractilitatea); - efect dromotrop negativ (diminuează conductibilitatea); - efect batmotrop negativ (diminuează excitabilitatea); - acţiune hipotensivă datorită: a) micşorării lucrului cordului; b) blocării β-adrenoreceptorilor presinaptici, ce duce la micşorarea eliberării mediatorului; c) inhibării secreţiei reninei, ce duce la micşorarea producţiei angiotensinei II şi aldosteronului. Acest efect contribuie, de asemenea, la micşorarea presiunii arteriale (mai ales în hipertensiunile renale); - activitate psiho-sedativă moderată, datorită penetrării prin bariera hematoencefalică (sunt considerate tranchilizante de zi), ce duc la înlăturarea spaimei, excitabilităţii, emoţiilor negative, insomniei; - inhibă lipoliza şi glicogenoliza; - acţiune antiaritmică; - acţiune antianginoasă; - creşte contractilitatea miometrului.	- boala ischemică (angina pectorală, infarctul miocardic); - hipertensiune arterială; - aritmii; - tireotoxicoză; - la gravide cu toxicoze în a doua jumătate; - la copii cu tetrada Falo; - cardiopatiile hipertrofice; - la copii excitabili (tremor, spaimă pe fondalul tahiaritmiilor); - migrenă; - glaucom; - în travaliu la gravide cu patologie cardiovasculară; - tratament sistematic şi complex al bolnavilor cu feocromocitom şi în premedicaţie.	- insuficienţă cardiacă; - bloc atrioventricular; - astm bronşic; - boala ulceroasă; - diabetul zaharat; - graviditatea; - hipertensiune în circuitul mic; - dereglarea circulaţiei în membrele inferioare (endarterita obliterantă, boala Raynaud, ulcere trofice etc.).	- insuficienţă cardiacă; - bronhospasm; - bloc atrioventricular; - hipoglicemie; - fenomenul rebound; - bradicardie; - dureri ischemice în membre; - creşterea trigliceridelor şi lipoproteinelor de densitate foarte mică în ser; - hipotensiune arterială; - efect aritmogen; - dereglări ale funcţiilor sexuale.

CLASIFICAREA β-ADRENOBLOCANTELOR

I. După activitate

Puțin active (0,3-0,5)	Active (1)	Foarte active (2-8)
Acebutolol Talinolol	Propranolol Atenolol Metoprolol Oxprenolol	Pindolol Nadolol Timolol

II. După durata acțiunii

Scurtă ($T_{0,5}$-2-4 ore)		Medie ($T_{0,5}$ 3-6 ore)	Lungă ($T_{0,5}$ -6-24 ore)	
Propranolol Metoprolol Talinolol	Oxprenolol Timolol Acebutolol	Pindolol Celiprolol Carteolol	Nadolol Sotalol Betaxolol Nebivolol	Atenolol Practolol Bisoprolol

III. După solubilitate

Liposolubile		Hidrosolubile	
Propranolol Pindolol Acebutolol Timolol Bisoprolol	Oxprenolol Metoprolol Talinolol Betaxolol	Nadolol Sotalol Esmolol	Atenolol Practolol Celiprolol

FARMACOCINETICA β-ADRENOBLOCANTELOR

I. După gradul de absorbție

mare – (70 – 100%)		mic – (15-60%)
Acebutolol Metoprolol Propranolol Oxprenolol	Alprenolol Pindolol Timolol Talinolol	Atenolol Nadolol Sotalol

II. După biodisponibilitate

>90%	40-75%	25-60%	10-25%
Pindolol	Timolol Talinolol Atenolol Metoprolol	Oxprenolol Acebutolol Propranolol	Nadolol Alprenolol

III. După cuplarea cu proteinele

80-90%	40-50%	25-30%	5-10%
Propranolol Alprenolol Acebutolol Oxprenolol	Pindolol	Nadolol	Timolol Metoprolol Atenolol

IV. Inactivarea la primul pasaj hepatic	V. Formarea de metaboliți activi
Propranolol, Acebutolol, Alprenolol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol.	Propranolol, Acebutolol, Alprenolol,

VI. Excreția prin urină (neschimbată)

90-100%	70-80%	50-60%	40%	15-20%	< 5%
Atenolol	Nadolol	Talinolol	Acebutolol Pindolol	Timolol	Propranolol Alprenolol Oxprenolol Metoprolol

SIMPATOLITICELE

Parametrii	*Caracterizarea*
Clasificarea	a) cu acțiune predominant centrală: metildopa; b) cu acțiune predominant periferică: guanetidina, guanadrel, debrizochina, bretiliu; c) cu acțiune mixtă: rezerpina.
Mecanismul de acțiune	**Metildopa** (L-α-metil-3,4-dihidroxifenilamina) este un analog al levodopei. Este predecesorul metilat al dopaminei, care se captează de neuroni şi intră în antagonism competitiv cu DOPA la nivelul decarboxilării, reținând transformarea DOPA $\rightarrow$ dopamină $\rightarrow$ noradrenalină $\rightarrow$ adrenalină, ce duce la deficitul mediatorului în granule. Metildopa este, parțial, transformată în țesutul nervos (prin decarboxilare) în α-metildopamină $\rightarrow$ metilnoradrenalină – mediator „fals". Aceşti neurotransmițători falşi au acțiune stimulantă asupra receptorilor α_2 din SNC (tractul solitar etc.), care controlează inhibitor tonusul simpatic periferic şi favorizează reflexele cardioinhibitoare. **Guanetidina:** a) acțiune blocantă asupra membranei presinaptice cu dereglarea procesului de eliminare a mediatorului, efect ce se manifestă îndeosebi la inițierea tratamentului, când nivelul de noradrenalină în vezicule nu este micşorat; b) deprimarea recaptării active a catecolaminelor în vezicule, deoarece guanetidina însăşi se supune captării neuronale prin aceleaşi sisteme de transport ca şi noradrenalina; c) substituirea noradrenalinei în depozitele intraneuronale; d) depozitarea în citosol şi granule, substituind mediatorul din ele, eliminându-se apoi ca mediator „fals"; e) acțiunea inhibitoare asupra membranei veziculelor şi dereglarea procesului depozitării noradrenalinei cu intensificarea inactivării prin monoaminoxidază (MAO) a mediatorului. Toate aceste efecte contribuie la diminuarea conținutului noradrenalinei în varicozitățile terminațiilor adrenergice, precum şi în miocard, vase, alte organe şi țesuturi, cu excepția SNC şi medulosuprarenalelor. **Bretiliul** acționează prin: a) blocarea influxului ionilor de calciu în membrana presinaptică, dereglând astfel eliberarea catecolaminelor; b) inhibarea MAO; c) împiedicarea recaptării noradrenalinei. **Rezerpina** deregleazǎ procesul depozitării noradrenalinei în vezicule prin: a) diminuarea procesului transportului activ al noradrenalinei din citosol în granule; b) blocarea depozitării în granule a mediatorului, recaptat din fanta sinaptică; c) intensificarea inactivării noradrenalinei acumulate în citosol de către MAO. Aceste mecanisme contribuie la reducerea concentrației noradrenalinei şi, posibil, a serotoninei în granule. Rezerpina micşorează concentrația noradrenalinei în inimă, vase, medulosuprarenale, SNC şi alte organe. E necesar de menționat că pe fundalul acțiunii simpatoliticelor, efectul adrenomimeticelor cu acțiune directă nu numai că nu se micşorează, dar chiar se măreşte, în timp ce al adrenomimeticelor cu acțiune indirectă (tiramina, efedrina, amfetamina) este mai slab ca de obicei.
Efectele farmacologice	Efectul principal, utilizat clinic, este cel antihipertensiv, care se manifestă variat în dependență de preparat şi locul de acțiune (vezi preparatele antihipertensive).

Farmacocinetica

Metildopa se absoarbe variat din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de aproximativ 25-42% din cauza efectului primului pasaj hepatic (oxi- şi sulfat – conjugării primare). Concentrația plasmatică maximă se realizează peste 3-6 ore. Volumul aparent de distribuție (Vd) constituie 0,46 l/kg. Se elimină pe cale renală 40% sub formă neschimbată, iar restul metaboliți. $T_{0,5}$ este de 1,8 ore.

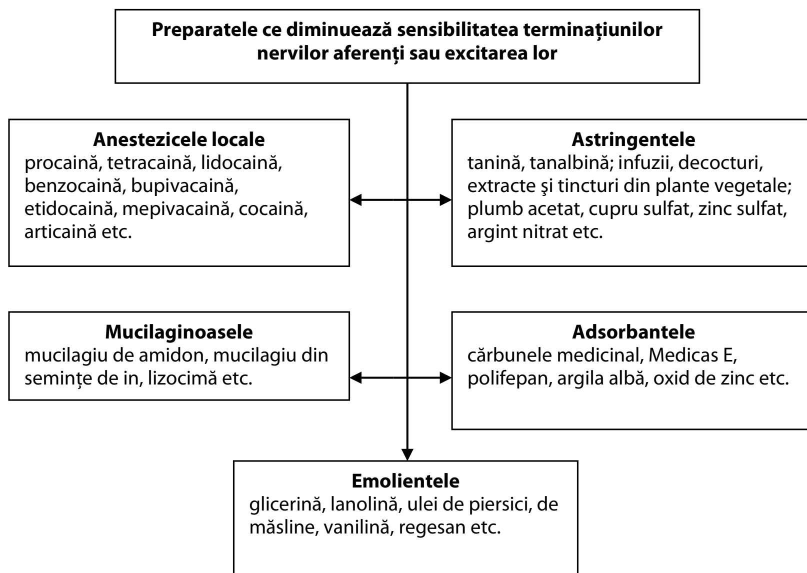
Guanetidina se absoarbe variabil din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de la 3 până la 50% din doză. Nu se cuplează cu proteinele plasmatice. Prin bariera hematoencefalică, practic, nu penetrează. O cantitate mică rămâne sechestrată în terminațiunile nervoase, cu tendință la acumulare. Biotransformarea parțială are loc în ficat. Preparatul se elimină preponderent sub formă neschimbată prin rinichi.

Rezerpina se absoarbe variat din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de circa 50%. Concentrația maximă, după o doză unică, se realizează peste 3,5 ore. Cuplarea cu proteinele plasmatice constituie 96%. Rezerpina penetrează bariera hematoencefalică, iar în doze mai mari de 0,75 mg trece prin placentă şi epiteliul glandelor mamare (ce duce la inhibiția respirației, actului de sugere, somnolență). Metabolizarea are loc în ficat. Preparatul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină şi, parțial, în formă nemodificată, prin scaun. $T_{0,5}$ constituie 33 ore.

SIMPATOLITICELE

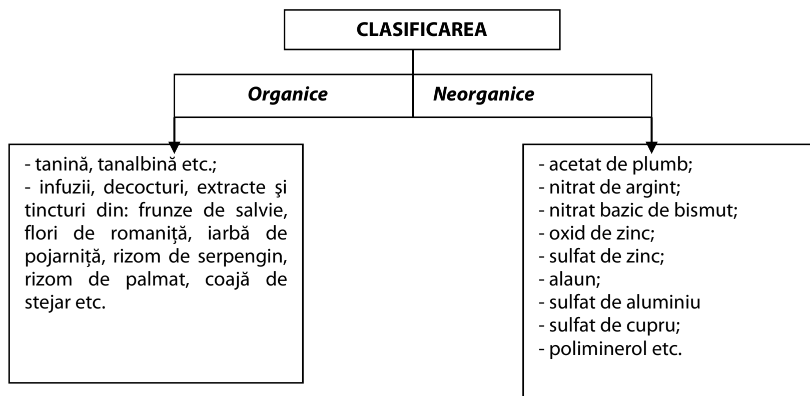
Indicațiile	Contraindicațiile	Reacțiile adverse
- tratamentul hipertensiunii arteriale formele uşoare sau medii (rezerpina, metildopa); - tratamentul formelor grave de hipertensiune arterială (guanetidina); - în puseele hipertensive (rezerpina, metildopa mai frecvent ca adjuvante); - aritmii ventriculare (bretiliul); - glaucom (ocazional guanetidina).	- insuficiență cardiacă gravă; - bradicardie, bloc A-V; - infarct miocardic, angină pectorală; - feocromocitom; - dereglări ale circulației periferice (maladia Raynaud); - ateroscleroză marcată a vaselor cerebrale; - depresie; - parkinsonism; - epilepsie; - ulcer gastric şi duodenal; - nefroză.	- somnolență, depresie; - amețeli; - dereglări extrapiramidale; - hipotensiune arterială, colaps ortostatic; - bradicardie, bloc A-V; - bronhospasm, bronhoree; - ulcere peptice; - diaree; - retenție hidrosalină; - dereglări sexuale (micşorarea libidoului, impotență, ginecomastie); - sindrom Raynaud; - uscăciune în gură, anorexie; - rinită medicamentoasă; - erupții cutanate.

PREPARATELE CE MICŞOREAZĂ SENSIBILITATEA TERMINAȚIUNILOR NERVILOR AFERENȚI SAU ÎMPIEDICĂ EXCITAREA LOR



I. PREPARATELE ASTRINGENTE

Remedii de origine organică şi/sau neorganică care formează prin coagularea proteinelor exudatului o peliculă de albuminate şi protejează receptorii de acțiunea substanțelor iritante.



PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ALE PREPARATELOR ASTRINGENTE

Parametrii	**Caracterizarea**	
	oganice	***neorganice***
Mecanismul de acțiune	La aplicarea pe țesuturile lezate, mucoase, formează o peliculă protectoare de albumine, datorită coagulări parțiale a proteinelor lichidului extracelular, exudatului, mucusului stratului superficial al celulelor. Au proprietatea de a penetra în spațiile intracelulare, cu diminuarea permeabilității membranelor celulare. Se consideră, de asemenea, că poate avea loc inhibarea enzimelor care mențin procesul inflamator. Aceste mecanisme se datorează substanțelor tanante, glicozidelor, uleiurilor eterice şi altor componenți.	În soluții, sărurile metalelor grele disociază în anioni şi cationi. Cationii formează cu proteinele țesutului albuminate, interacționând cu grupele tiolice (SH), prin substituția hidrogenului. Ca rezultat, are loc coagularea proteinelor şi formarea albuminatelor. Anionul formează, cu apa acid. Caracterul albuminatului depinde de locul cationului în şirul metalelor grele. Astfel, sărurile bismutului, plumbului şi aluminiului formează un albuminat superficial dur, cu efect astringent marcat. În acelaşi timp, sărurile de cupru şi zinc pot forma albuminat dur în concentrații mici, iar în cele mari – lax. Pe suprafața țesuturilor lezate se formează o peliculă protectoare.
Efectele	- astringent; - antiinflamator local; - protector; - antiseptic; - regenerator.	- astringent; - antiinflamator local; - protector; - antiseptic; - iritant; - cauterizant (la concentrații mari).
Indicațiile	- maladii şi procese inflamatoare ale pielii şi mucoaselor; - combustii (local); - maladii inflamatoare cronice ale cavității bucale (gingivite, stomatite, diverticulite, amigdalite etc.); Tanina se poate folosi intern în: - boala ulceroasă; - enterite, colite; intoxicații cu sărurile metalelor grele şi unii alcaloizi (morfina, atropina etc.). Se utilizează sub forme de aplicații, gargarisme, badijonări etc.	Sărurile metalelor grele se utilizează preponderent local în maladiile şi procesele inflamatoare ale pielii şi, mai rar, a mucoaselor. În stomatologie se folosesc în: - gingivite hipertrofice cu diverticulite (cupru sulfat); - afecțiuni inflamatoare ale cavității bucale (gargarisme cu acetat de plumb, sulfat de aluminiu); - baze pentru pregătirea pastelor dentare pentru tratarea pulpitelor (bismutul subnitrat).
Particularitățile	Sunt substanțe cu inofensivitate mare, se suportă bine. În prezent sunt obținute un şir de preparate neogalenice (salvină, romazulan etc.) şi multicomponente (mara-salvină, fitodont, surbadont etc.) de origine vegetală.	Utilizarea este, în general, limitată, deoarece este posibilă acțiunea resorbtivă, în deosebi, de pe țesuturile lezate. La utilizarea repetată, se poate dezvolta toleranță față de efectul astringent, ceea ce necesită mărirea concentrației, cu dezvoltarea efectului iritant şi chiar cauterizant.

PREPARATELE EMOLIENTE

Substanţe lipofile sau uleiuri vegetale, care formează o peliculă protectoare pe suprafaţa ţesuturilor şi mucoaselor şi le protejează de iritare cu diminuarea reflexelor patologice nocive.

Parametrii	***Caracterizarea***
Preparatele	- glicerină, vaselină, lanolină; - uleiul de piersici, măsline, floarea soarelui; - regesan (uleiul din seminţe de struguri); - vinilină (balsamul Şostakovski).
Mecanismul de acţiune	substanţele lipofile formează o peliculă protectoare pe suprafaţa ţesuturilor şi mucoaselor, pe care le protejează de iritare cu diminuarea procesului inflamator. De asemenea, contribuie la majorarea plasticităţii mucoaselor şi pielii datorită proprietăţilor fizico-chimice.
Efectele	- emolient; - antiinflamator local; - protector; - mucilaginos; - bacteriostatic; - regenerator.
Indicaţiile	- gastrite, ulcer gastric şi duodenal; - procese inflamatorii ale pielii şi mucoaselor; - bază pentru prepararea formelor medicamentoase moi şi lichide în tratamentul stomatitelor, gingivitelor şi cheilitelor de diferită geneză; - combustii; - ca laxative emoliente (uleiurile vegetale).

PREPARATELE MUCILAGINOASE

Substanţe de origine vegetală sau animală, care formează o peliculă coloidală ce apără terminaţiile senzitive de iritare, cu diminuarea reflexelor patologice nocive.

Reprezentanţii	1) de origine vegetală: - mucilagiul de amidon; - mucilagiul din seminţe de in; - infuzia de nalbă mare; 2) de origine proteică (animalieră): – lizocim
Mecanismul de acţiune	la aplicare pe ţesuturile lezate şi mucoase, preparatele mucilaginoase formează o peliculă coloidală ce apără terminaţiile senzitive de iritare cu diminuarea reflexelor patologice nocive. Mucilagiile pot, de asemenea, adsorbi moleculele de agenţi iritanţi.
Efectele	- mucilaginos; - antiinflamator; - protector; - regenerator.
Indicaţiile	În gastroenterologie: - maladii inflamatorii şi erozive ale tubului digestiv (ulcer gastric şi duodenal, enterite, colite etc.); - în asociere cu substanţele iritante, inclusiv sub forme de clistere în afecţiunile rectului; - în unele intoxicaţii (la ingerarea per os a toxicelor). În stomatologie: - maladii acute ale cavităţii bucale (gingivite, stomatite etc.); - leziuni ale mucoasei cavităţii bucale; - diminuarea mirosului neplăcut din gură; - afecţiuni cu sindrom algic. Se utilizează sub formă de gargarisme, aplicaţii, irigaţii.
Particularităţi	Sunt substanţe indiferente care nu exercită acţiune resorbtivă şi nu provoacă reacţii adverse.

PREPARATELE ADSORBANTE

Enterosorbția (ES) – metodă a terapiei eferente, bazată pe cuplarea şi eliminarea din tubul digestiv cu scop profilactic sau curativ, a substanțelor endo- şi exogene, celulelor şi structurilor supramoleculare prin intermediul enterosorbenților.

Enterosorbenții – preparate medicamentoase care posedă capacitate înaltă de sorbție, nu se descompun în tubul digestiv şi sunt capabile să cupleze substanțele endo- şi exogene din componența himusului (sau eliminate în lumen prin peretele intestinal) prin adsorbție, absorbție, complexare şi schimb de ioni.

Clasificarea enterosorbenților	
I. După structura chimică: - cărbunii activi (cărbunele medicinal, carbosem, Medicas E, carbolong, carbovit, antralen etc.); - enterosorbenţii pe bază de răşini anionice, polimeri sintetici (colestiramină, colestipol etc.) - enterosorbenţii pe bază de siliciu (silicagel, enterosgel, polisorb, silard, argila albă, smecta etc.); - enterosorbenții organici naturali pe bază de fibre alimentare, lignină, hitină, pectine, alginați (celuloza microcristalină, polifepan, multisorb, algisorb, micoton etc.); - enterosorbenții combinați (SUMS, ultrasorb etc.).	**II. După forma farmaceutică şi proprietățile fizico-chimice:** - pulbere (cărbunele medicinal, enterosorb, hitina, Medicas E, colestiramina, caolina etc.); - comprimate (cărbunele medicinal, gastrosorb, lignina etc.); - granule (SCNP, SCT-6, AVC, ADP, etc); - capsule (carbosem etc); - fibre (vaulen etc); - paste, gel, suspensie (enterodez, polifepan, almagel); - suplimente alimentare (pectine, hitina, hitozan, celuloza microcristalină etc.).
Cerințele față de enterosorbenți	- inofensivitate şi atoxicitate; - atraumatice pentru mucoasa cavității bucale, esofagului şi tractului gastro-intestinal; - eliminare bună prin intestin; - biocompatibilitate cu țesuturile organismului; - capacitate de adsorbție înaltă; - să nu provoace disbacterioză; - capacitate înaltă de adsorbție a metaboliților toxici cu masă moleculară medie; - formă medicamentoasă adecvată.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ENTEROSORBENȚILOR

I. Adsorbția în tubul digestiv şi limitarea agresiunii asupra organismului a diverse toxine din intestin se poate realiza prin:

- fixarea exotoxinelor şi xenobioticelor pe suprafața sorbenților;
- cuplarea bacteriilor şi toxinelor lor, alergenilor, altor produse toxice (fenol, indol, scatol) şi aminoacizilor aromatici;
- epurarea suprafeței epiteliului lezat al intestinului de masele necrotice, ce conțin agenți patogeni ai infecțiilor;
- adsorbția şi diminuarea pătrunderii în organism a componenților agresivi din intestin (enzimelor hidrolitice, acizilor graşi etc.).

II. Influențarea funcțiilor tubului digestiv de către enterosorbenți prin:

- transportul enzimelor pe particulele sorbentului cu activarea şi prelungirea acțiunii lor;
- modificarea activității funcționale a intestinului prin influențarea metabolismului aminelor biologic active şi peptidelor reglatoare.

III. Eliminarea endotoxinelor prin:

- accelerarea transportului endotoxinelor din sânge în intestin în prezența sorbentului;
- cuplarea şi eliminarea endotoxinelor de către sorbent.

IV. Acțiunea indirectă a enterosorbenților se manifestă prin:

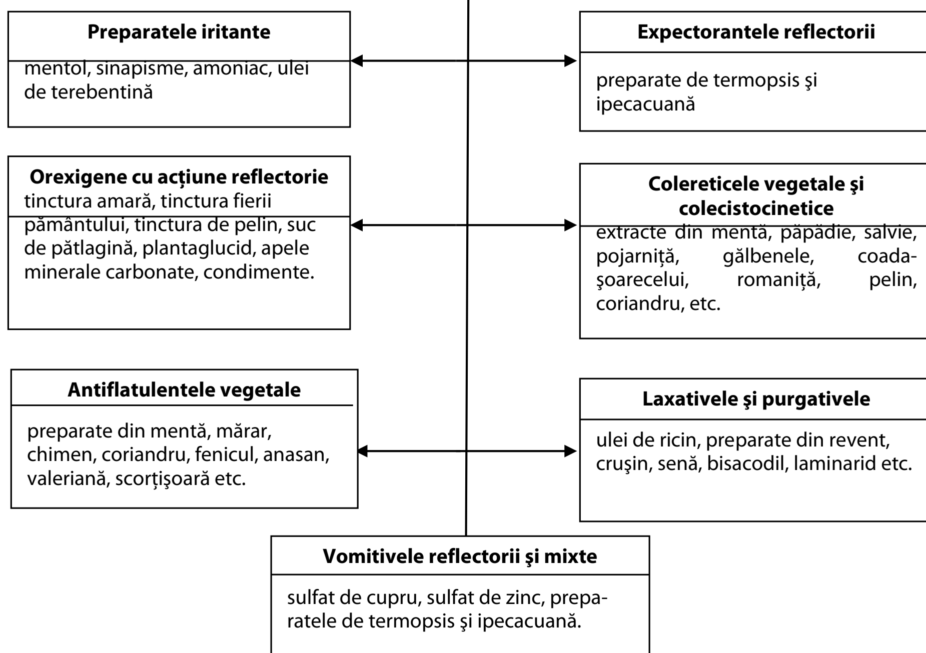
- reducerea activității metabolice asupra organelor şi sistemelor de detoxicare şi eliminare;
- corecția dereglărilor metabolice şi statutului imun, ameliorarea homeostazei organismului;
- diminuarea permeabilității mucoasei intestinale pentru bacterii, toxine şi normalizarea proceselor metabolice în ea;
- înlăturarea disbalanței substanțelor biologic active;
- diminuarea meteorismului, ameliorarea circulației în peretele intestinal;
- stimularea motilității intestinale.

CĂRBUNII ACTIVI CA ENTEROSORBENȚI

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	- intoxicații acute cu diferite toxine şi medicamente; - endointoxicații; - maladii infecțioase ale tubului digestiv; - meteorism; - maladiile ficatului şi căilor biliare; - hiperlipidemie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, ateroscleroză); - diabetul zaharat; - afecțiunile renale cu insuficiență renală etc.; - toxicozele gravidelor; - pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic şi ultrasonografic; - maladii alergice (dermatita atopică etc.); - în calitate de hemosorbenți.
Contraindicațiile	- ulcere ale tubului digestiv; - hemoragii gastro-intestinale; - ocluzii intestinale; - utilizarea internă concomitentă a altor antidoți; - hipersensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	- dispepsie; - constipație; - hipovitaminoze la utilizarea de durată; - diminuarea absorbției lipidelor, proteinelor, hormonilor; - la utilizarea ca hemosorbenți – tromboembolie, hemoragie, hipoglicemie, hipocalciemie, hipotensiune arterială.

PREPARATE ASTRINGENTE, MUCILAGINOASE ŞI ADSORBANTE

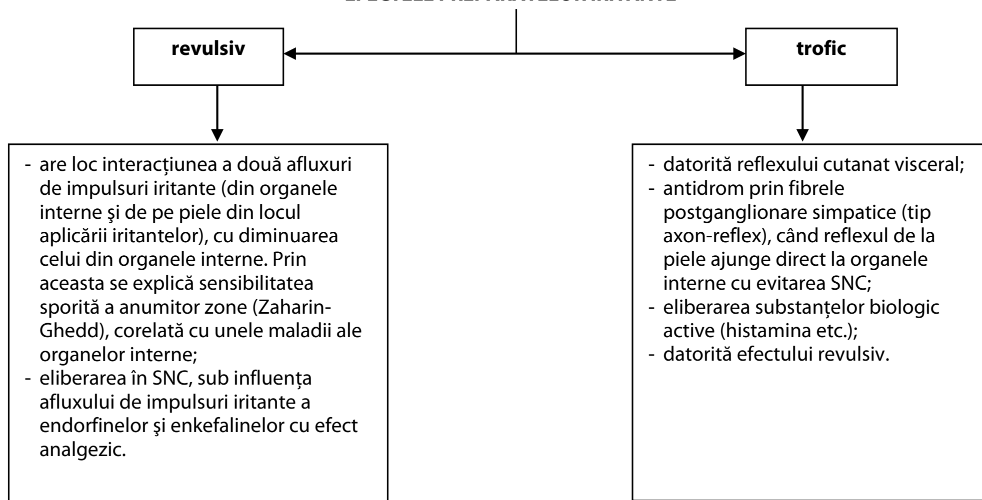
Denumirea preparatului	*Dozele şi concentrația pentru adulți, căile de administrare. CT-concentrația terapeutică medie; DT- doza terapeutică medie.*	*Forma de livrare*
Tanină	CT: gargară, irigații, sol. 1-2% (în apă şi glicerină): plus badijonarea suprafeței lezate – sol. şi unguent 3-10%.	pulbere
Decoct din coajă de stejar	CT: gargară – decoct 1:10, extern (tratamentul arsurilor) – decoct 1:5.	decocturi 1:10 şi 1:5
Nitrat bazic de bismut	DT: intern 0,25 – 0,5%; CT: extern – unguent şi pudră 5 –10%;	pulbere, compr. 0,25 şi 0,5; unguent 10%
Acetat de plumb	CT: extern sol. 0,25 – 0,5%	pulbere
Alaun	CT: extern – sol. 0,5 –1%	pulbere
Mucilagi de amidon	intern şi rectal (15-20 ml).	
Cărbune activat	DT: intern-1-2g în meteorism, 20-30g în intoxicații	pulbere, compr. 0,25 şi 0,5
Carbosem	DT: intern-0,2 – 0,4 în meteorism,	capsule 0,2
Medicas E	DT: intern-1-2g în meteorism, 20-30g în intoxicații	pulbere a 2 şi 5g în pungi de polietilenă.



CARACTERIZAREA PREPARATELOR IRITANTE

Preparatul	***Mecanismul de acțiune***	***Indicațiile***
Sinapismele	La umectarea sinapismelor cu apă caldă (până la 40 ^{0}C), sub acțiunea enzimei mirozina, are loc scindarea enzimatică a glicozidului sinigrina, cu formarea alilizotiocianatului (ulei eteric), care posedă acțiune iritantă marcată. Impulsurile survenite la nivel spinal blochează trecerea excitațiilor survenite de la organele inflamate şi sindromul dureros. Totodată, are loc eliberarea histaminei, kininelor şi altor substanțe biologic active, care contribuie la dilatarea vaselor pielii şi, în mod reflex, a organelor interne, inervate prin acelaşi segment spinal, cu creşterea troficității acestora. Prin aceasta se manifestă efectele revulsiv şi trofic.	- miozite; - mialgii; - cefalee; - angină pectorală; - nevralgii; - maladii ale sistemului respirator (pneumonii, bronşite, etc.)
Ulei de terebentină	Substanța activă este α-pinenul, care datorită lipofilității înalte, penetrează prin epiderm cu excitarea terminațiunilor nervoase.	- nevralgii; - mialgii; - artralgii.
Mentol	Este componentul principal al uleiului eteric din mentă. Exercită acțiune selectivă excitantă asupra receptorilor cavității bucale cu provocarea senzației de rece, care poate trece în anestezie. Acțiunea iritantă duce la dilatarea vaselor (coronariene, țesuturilor şi organelor interne).	- maladiile căilor respiratorii; - jugularea acceselor de angină pectorală (validolul); - nevralgii; - mialgii - artralgii; - migrenă.
Amoniac	La inhalarea vaporilor de amoniac are loc iritarea terminațiunilor nervoase ale căilor respiratorii superioare, cu stimularea reflectorie a respirației. La aplicarea pe piele, manifestă acțiune antiseptică.	- lipotimie; - ebrietate; - prelucrarea mâinilor chirurgului.

EFECTELE PREPARATELOR IRITANTE



ANESTEZICELE LOCALE

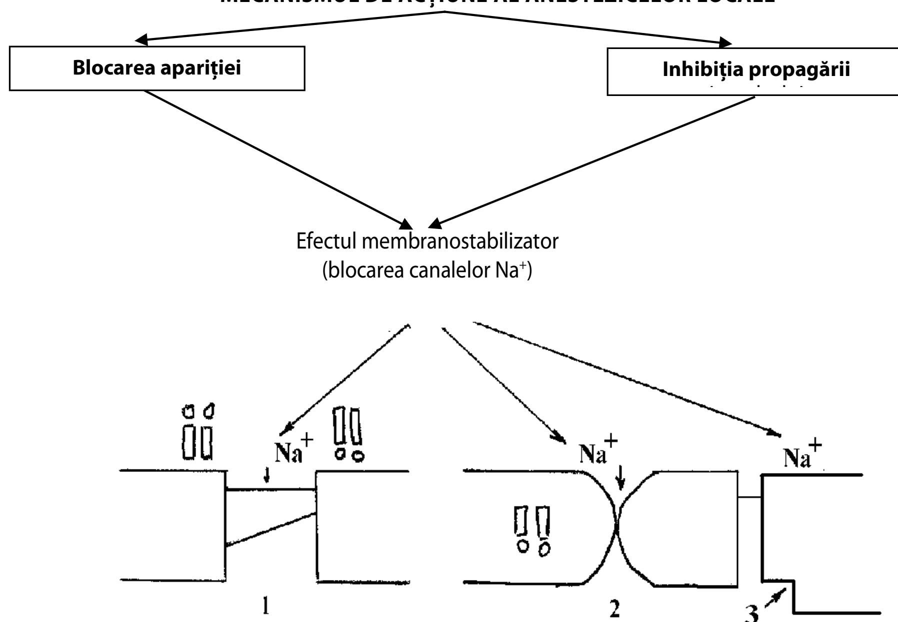
Substanțe care, introduse în imediata apropiere a formațiunilor nervoase în concentrație necesară, provoacă pierderea reversibilă a sensibilității dureroase într-o zonă delimitată, împiedicând procesul de excitație-conducere, fără lezarea fibrelor nervoase.

CARACTERIZAREA GENERALĂ A ANESTEZICELOR LOCALE

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Structura chimică şi importanța ei	**Structura de bază a anestezicelor locale** 3 2 1 $C_6H_5-(CH_2)n-N<$ R1, R2 1 – aminogrupa – hidrofilă, care poate fi sub formă ionizată şi neionizată, raportul dintre ele depinde de pK şi pH-ul soluției; 2 – lanțul intermediar – determină apartenența de grup – esteri sau amide; 3 – rest aromatic – determină gradul de solubilitate în grăsimi (lipofilie), precum şi capacitatea de cuplare cu proteinele, respectiv potența şi durata de acțiune. După structura chimică, anestezicele generale, sunt în cea mai mare parte, reprezentate de sărurile esterilor compuşi ai acizilor aromatici şi aminoalcoolilor, ce includ grupe aminoterțiare. Anestezicele locale pot fi lipo- şi hidrosolubile. Liposolubilitatea determină penetrarea în fibrele nervoase. Hidrosolubilitatea e importantă pentru difuziunea preparatului din locul administrării spre locul de acțiune. Hidroliza acestor substanțe depinde de valoarea pH-ului tisular; la un pH acid, ↓ eliberarea bazelor libere şi se ↓ acțiunea anestezică. De aceea efectul lor anestezic ↓ în cazul proceselor inflamatorii (în focarul de inflamație, unde este un mediu acid, cu pH 5,0–6,0).
Particularitățile acțiunii anestezicelor	Aceste preparate scad excitabilitatea formațiunilor periferice ale nervilor senzitivi şi blochează transmiterea impulsurilor prin fibrele nervoase. Anestezicele locale afectează oricare tip de neuron şi fibră nervoasă. Sunt influențate mai uşoră fibrele nervoase cu diametrul mic (care au o suprafață de contact mare), fibrele amielinice sau puțin mielinizate (teaca de mielină constituie un obstacol pentru difuziune) şi axonii scurți. În anestezie se implică mai întâi fibrele vegetative şi cele ale durerii şi temperaturii, apoi cele proprioceptive, tactile şi de presiune şi în sfârşit – fibrele motorii somatice. Respectiv, la început apare o senzație de căldură (paralizia fibrelor simpatice vasoconstrictoare), apoi dispar, pe rând, senzațiile termică şi dureroasă, proprioceptivă, senzația tactilă şi de presiune, funcția motorie. Fibrele stimulate frecvent în prealabil, sunt mai sensibile decât cele în repaos. Fibrele de suprafață sunt afectate înaintea celor din profunzime, la care anestezicul ajunge pe măsura difuzării de-a lungul căilor intrafasciculare. De aceea anestezia progresează de la teritoriile proximale (inervate de fibrele superficiale) la cele distale (inervate de fibrele centrale). Revenirea se face invers, moleculele anestezice fiind preluate de vasul sanguin, situat în centrul nervului.
Cerințele față de anestezicele locale	Anestezicele locale trebuie să posede: - un spectru larg de acțiune; - o durată şi o intensitate suficientă (adecvată timpului necesar pentru operație); - solubilitate în apă; pătrundere rapidă în țesuturile nervoase; - să nu producă excitație; - să aibă toxicitate joasă; - să aibă efect vasoconstrictor; - să se absoarbă lent şi efectul local să dispară cât mai lent.
Potența	– depinde de liposolubilitate. Compuşii înalt liposolubili (bupivacaina şi etidocaina) pătrund în mare măsură, fiind activi în concentrații mici.

1	2
Intensitatea acțiunii	– este proporțională cu concentrația soluției. Concentrații crescânde sunt necesare pentru anestezia infiltrativă, tronculară, epidurală, rahianestezie. Volumul soluției de o anumită concentrație este important pentru extinderea teritoriului cuprins de anestezie.
Durata acțiunii	– depinde de capacitatea de cuplare cu proteinele, de doză şi de circulația locală. Anestezicele locale ce se cuplează intens cu proteinele membranare (bupivacaina şi etidocaina) au un efect durabil. Efectul vasodilatator scurtează durata anesteziei. Asocierea cu vasoconstrictoare (α-adrenomimetice) majorează durata efectului (cu 30% pentru anestezia infiltrativă şi de 2 ori pentru cea regională). Vasoconstrictoarele influențează mai puțin durata anestezicelor locale liposolubile.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANESTEZICELOR LOCALE



1. Molecule de anestezic pe suprafața externă a membranei fibrei nervoase în stare de repaus (canalele de Na^+ sunt închise).
2. Moleculele neionizate ale anestezicului pătrund în membrană şi, prin modificarea macromoleculelor lipoproteice, comprimă canalele de Na^+, cu închiderea lor şi inhibiția acestora în celulă.
3. Moleculele ionizate din citoplasmă pătrund în interior, se fixează, probabil, de receptorii specifici şi blochează pătrunderea ionilor de Na^+.

ALTE EFECTE FARMACOLOGICE

(la doze obişnuite sunt slab pronunțate, dar pronunțate în doze toxice)	
Organul sau sistemul de organe	***Efectele***
SNC	- inițial stimulant (probabil secundar), datorită îndepărtării unor influențe inhibitoare. Se produc fenomene de excitație psihomotorie cu nelinişte, hiperreflectivitate, tremor, uneori confuzie şi delir, care pot fi urmate de convulsii clonice. La doze toxice SNC este deprimat, survine somnolență, incoordonare motorie, pierderea cunoştinței şi oprirea respirației.
SCV	- în concentrații mari deprimă miocardul şi ↓ debitul cardiac, ↓ amplituda contracțiilor, bradicardie, ↑ perioada refractară şi pragul excitabilității, ↓ conductibilitatea, modificări pe ECG, uneori fibrilații ventriculare şi stop cardiac în diastolă. Lidocaina şi procainamida se utilizează ca remedii antiaritmice. Dilatarea arteriolelor, duce la ↓ presiunii arteriale (datorită acțiunii directe asupra musculaturii). Cocaina constrictă vasele.
Asupra musculaturii striate	- au acțiune musculotropă directă, iar în doze mari produc bloc neuro-muscular.

TIPURILE DE ANESTEZIE LOCALĂ

Anestezia terminală, de suprafață	- se realizează prin aplicarea anestezicului local (sub formă de soluție, unguent, gel, pulbere, aerosol) pe mucoase, plăgi, pulpa şi țesuturile dentare dure. Cu acest scop, se folosesc preparatele ce difuzează bine în țesuturi şi influențează asupra terminațiunilor nervoase (tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina). De regulă, concentrațiile utilizate sunt cuprinse între 1-5%. Pentru anestezia țesuturilor dentare dure se folosesc concentrații mai mari ale anestezicelor, deoarece acestea nu penetrează prin țesuturile dentare. La aplicarea anestezicelor locale pe mucoasa cavității bucale se suplimentează un vasoconstrictor (adrenomimetic) pentru micşorarea absorbției anestezicului şi prelungirea acțiunii lui.
Anestezia infiltrativă	- se obține prin infiltrarea țesuturilor în straturi. Cu acest scop se folosesc preparatele puțin toxice (procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina) în concentrații mici (0,25-0,5%), dar volume comparativ mari. În stomatologie, aceste remedii se administrează în volume mai mici, dar în soluții mai concentrate.
Anestezia de conducere	- (regională) se realizează prin administrarea anestezicului în regiunea nervului sau plexului nervos. Se recurge la aceleaşi preparate ca şi în cazul anesteziei infiltrative, dar în concentrații mai mari (1-4%) şi volume mai mici. În rahianestezie volumul constituie 1-2ml. În stomatologie, se efectuează anestezia intraligamentară şi intrapulpară, variante ale anesteziei de conducere, în care volumul anestezicului este de 0,2-0,3 ml (lidocaina, articaina, mepivacaina).

CLASIFICAREA ANESTEZICELOR LOCALE

I. După proveniență	
a) naturale	- cocaina;
b) sintetice	- tetracaina (dicaina), procaina (novocaina), cloroprocaina (nescaina), lidocaina (xicaina), cincocaina (sovcaina), prilocaina (xilonest), mepivacaina (carbocaina), bupivacaina (marcaina), etidocaina (duranest), benzocaina (anestezina), articaina;
c) **diverse**	- fenol, difenhidramina (dimedrolul), clorpromazina (aminazina) etc.
II. După structura chimică	
a) derivații acidului paraaminobenzoic	- procaina, cloroprocaina, tetracaina, benzocaina;
b) **derivații acetanilidei (amidinici)**	- prilocaina, lidocaina, trimecaina, etidocaina, bupivacaina, articaina, mepivacaina.
III. După activitate (potența de acțiune)	
a) foarte active	- tetracaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina, articaina;
b) active	- lidocaina, trimecaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
c) slab active	- procaina, cloroprocaina.
IV. După toxicitate	
a) foarte toxice	- cincocaina, tetracaina, bupivacaina;
b) toxicitate medie	- lidocaina, trimecaina, etidocaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
c) **puțin toxice**	- procaina, cloroprocaina, articaina.
V. După durata acțiunii	
a) lungă (3 ore şi mai mult)	- bupivacaina, etidocaina, cincocaina, benzocaina;
b) medie (1-2 ore)	- lidocaina, trimecaina, prilocaina, mepivacaina, articaina;
c) scurtă (20-60 min)	- procaina, cloroprocaina, cocaina, tetracaina.
VI. După latența acțiunii	
a) cu dezvoltarea rapidă a efectului (până la 5 min)	- cocaina, cloroprocaina, tetracaina, lidocaina, etidocaina, cincocaina;
b) cu dezvoltarea mai lentă a efectului	- procaina, benzocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina.
VII. După tipul anesteziei	
a) asuperficială (terminală, de contact)	- tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina;
b) infiltrativă	- procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, bupivacaina, etidocaina;
c) de conducere	- procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
d) rahianestezia	- lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, cincocaina, articaina;
e) toate tipurile	- lidocaina.

FARMACOCINETICA ANESTEZICELOR LOCALE

Liposolubilitatea (pK)	- mică – procaina (8,9), cloroprocaina (8,7); - medie – lidocaina (7,9), prilocaina (7,9), mepivacaina (7,6); - mare – tetracaina (8,5), bupivacaina (8,1), etidocaina(7,7), cincocaina.
Căile de administrare	- topică (pentru anstezia superficială): a) piele – în dermatoze acute şi cronice; b) mucoasa conjunctivală, nazală, bucală, laringelui şi esofagului, traheei şi bronhiilor, vezicii urinare; - subcutanată (pentru anestezia infiltrativă). Poate interesa pielea sau țesuturile mai profunde; - intramusculară (pentru anestezia de conducere): a) tronculară sau plexală – se dezvoltă la câțiva cm mai jos de aplicare; b) epidurală – în spațiul epidural, de regulă lombar sau caudal; - în spațiul subarahnoidal între vertebrele 3-4 lombare pentru rahianestezie.
Absorbția	- depinde de proprietățile anestezicului local, concentrația şi volumul preparatului şi de locul administrării. - concentrații mai mari, la volume egale, duc la o concentrație mai mare în sânge. - cu cât este mai mare vascularizarea, cu atât absorbția este mai intensă. - la aplicarea pe mucoase timpul concentrației maxime în sânge – peste 5 min, i/m – peste 15 min, s/c – peste 45 min. - în anestezia epidurală se utilizează concentrații mai mari ca în rahianestezie.
Distribuția	Amidele se cuplează cu proteinele mai intens decât esterii. Se distribuie inițial mai intens în organele vascularizate bogat (creier, plămâni, cord, ficat, rinichi), apoi se redistribuie în muşchi şi țesutul adipos. Trec uşor prin bariera hemato-encefalică şi placentară.
Metabolismul	a) Esterii se hidrolizează rapid de butirilcolinesteraza sanguină şi esterazele ficatului, fapt ce determină durata scurtă de acțiune şi toxicitatea mică. b) Amidele se metabolizează în ficat prin N-dezalchilare, apoi se hidroxilează şi parțial se cuplează cu acidul glucuronic. O parte neînsemnată se elimină sub formă neschimbată.

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A ANESTEZICELOR LOCALE

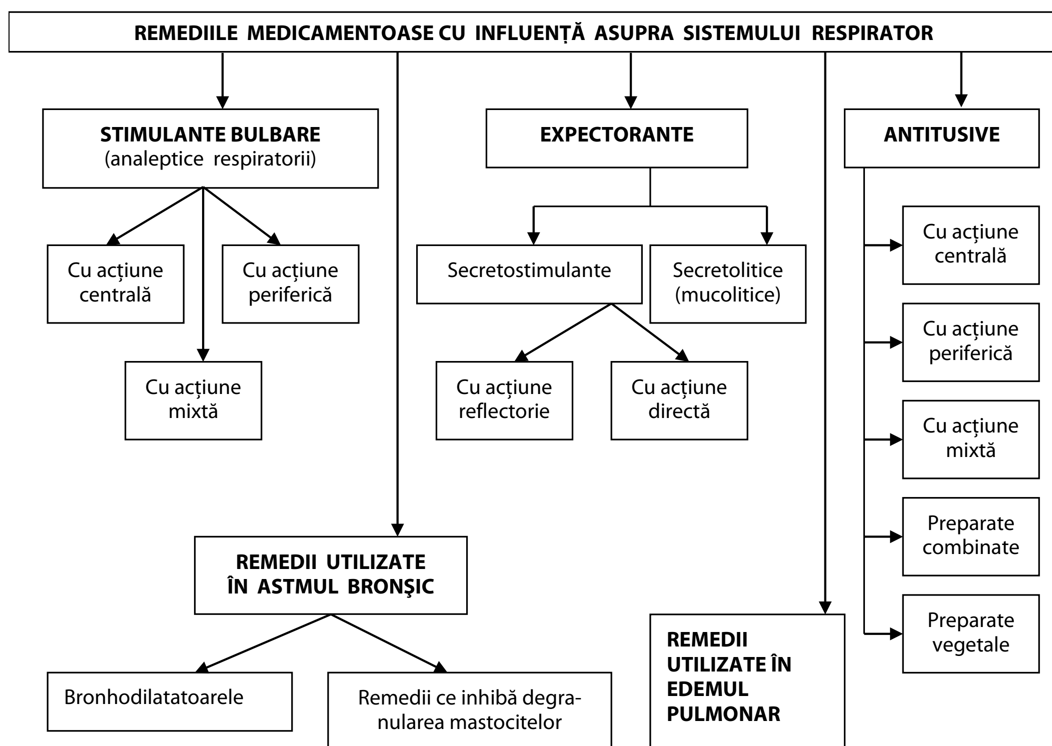
Denumirea preparatului	***Liposolubilitatea***	***pK***	***Activitatea (potența)***	***Debutul acțiunii***	***Durata acțiunii***	***Toxicitatea***
Derivații esterici						
Cocaină			Medie	rapid (2-5 min.)	30-45min.	mare
Procaină	mică	8,9	mică	lent (15-20min.)	20-60min. (în dependență de anestezie)	mică
Cloroprocaină	mică	8,7	mică (însă e dublă față de	rapid	scurtă (20-60min.)	mică
Tetracaină	mare	8,5	procaină)	rapid (30sec.)	scurtă (15-30min.)	mare
Benzocaină			mare	lent	lungă	medie
			medie			
Derivații amidici						
Lidocaină	medie	7,9		rapid (5-15min.)	medie (1-2ore)	medie
Mepivacaină	medie	7,6	medie	lent	medie (1,5-3ore)	medie
Bupivacaină	mare	8,1	medie	lent (15min.)	lungă (4-8ore)	mare
Etidocaină	mare	7,7	mare	rapid	lungă (4-8ore)	medie
Prilocaină	medie	7,9	mare	lent	medie (3-4ore)	medie
Cincocaină	mare		medie	rapid	lungă (4-8ore)	mare
			medie			

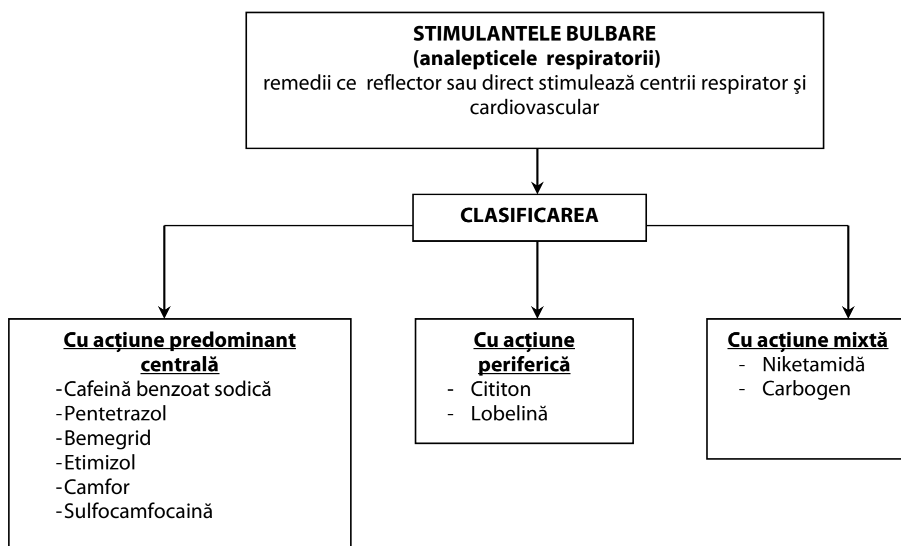
UTILIZAREA ANESTEZICELOR LOCALE ÎN DIFERITE TIPURI DE ANESTEZIE

Preparatele	***Anestezia de suprafață***		***Anestezia epidurală***		***Anestezia infiltrativă***		***Anestezia de conducere***		***Rahianestezia***	
	concentrația	***durata***	***concentrația***	***durata***	***concentrația***	***durata***	***concentrația***	***durata***	***concentrația***	***durata***
Lidocaină	2-4% soluții, unguente	30-45′	1-2%	1 oră	0,5-1%	50-60′ (70-80′ cu norepinefrină)	1-2%	1-2 ore (2ore cu norepinefrină)	4-5%	1oră
Mepivacaină			1,5-2%	1,5-3ore	1%	1,5-3ore	1-1,5%	1,5-3ore	3% (hiperbară)	1,5-3ore
Bupivacaină			0,5-0,75%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8ore	0,5%	4-8ore
Etidocaină			1-1,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore	0,5-1%	4-8ore	nu se recomandă	
Prilocaină			2-3%	1-2 ore	0,5-1%	1-2 ore	1%	1-2ore		
Cincocaină	unguent 0,5-1%	3-4 ore							0,25-0,5%	3-4ore
Procaină			2%	30-60′	1%	45-60′	0,5-2%	20-45′	2%	30-60′
Cloroprocaină			2%		1%					
Tetracaină	0,5% ochi, 2% nas, faringe	30min – 1oră	0,4-0,5% limitat		0,1-0,2% limitat				1% limitat	
Cocaină	4-10%	30-45′								

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE ANESTEZICELOR LOCALE

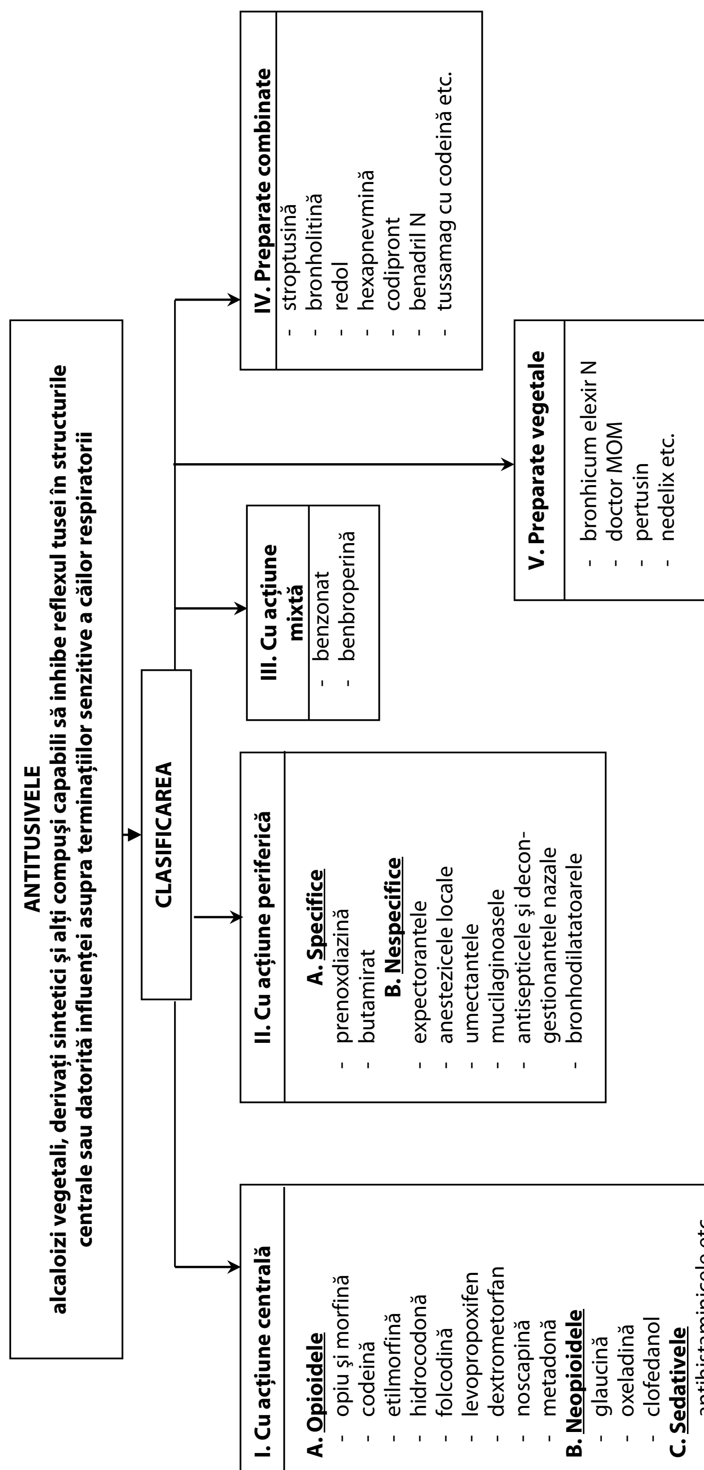
Indicațiile anestezicelor locale (în afară de tipurile de anestezie)	- aritmii ventriculare (fibrilații, extrasistole) – lidocaina, trimecaina; - ca analgezic (1% intravenos) în dureri postoperatorii şi arsuri – procaina; - migrenă, cefalee, dureri canceroase (1%-5ml intravenos) – procaina; - combaterea tulburărilor circulatorii: endarterita obliterantă, boala Raynaud, degerăturile (peri- sau intraarterial) – procaina; - dereglări de somn, nervozitate, apatie, astenie, dificultăți de memorizare şi concentrare la bolnavii în vârstă (i/m câte 100 mg o dată la 2 zile sau oral 200 mg zilnic în cure repetate) – procaina; - ameliorarea troficii tisulare şi întârzierea îmbătrânirii – gerovitalul, aslavitalul (conțin procaină); - eritema solară, arsuri gr.I, fisuri, înțepături de insecte etc., pentru combaterea pruritului şi durerii – benzocaina; - afecțiuni ale mucoasei bucofaringiene – benzocaina; - hemoroizi – benzocaina; - epigastralgii sau vome – benzocaina; - tratamentul stomatitelor, glositelor, eritemei – benzocaina, lidocaina; - caries – tetracaina, benzocaina; - pulpite – tetracaina, trimecaina; - parodontite – lidocaina.
Reacțiile adverse	- reacții alergice – relativ rar, mai frecvente la compuşii esterici (prurit, erupții urticariene, erupții eczematoase, dispnee, crize astmatice, rar – şoc anafilactic); - hipertermie malignă – de tip idiosincrazic la anestezicele amidice; - bradicardie, hipotensiune – în urma paraliziei simpatice, vasodilatației arteriale şi venoase, mai ales în rahianestezie; - cefalee – în rahianestezie; - somnolență şi amețeli – lidocaina; - convulsii, hipertensiune şi tahiaritmie, tahipnee la introducerea intravenoasă rapidă a lidocainei, apoi comă, bradicardie, scăderea presiunii arteriale şi deprimarea respirației; - methemoglobinemie – prilocaina; - stimulare psihomotorie cu euforie şi înlăturarea senzației de oboseală – cocaina; - hipertensiune – cocaina (acțiune simpatomimetică indirectă).
Contraindicații	- sensibilitate la preparat; - hipotensiune arterială; - şoc; - miastenie; - tireotoxicoză; - insuficiența cardiacă congestivă; - bolile sau afecțiunile hepatice sau renale; - inflamația în locul presupusei injecții; - blocul cardiac incomplet; - bradicardie sinusală; - bolile SNC - meningita, tumorile, poliomielita; - anemie pernicioasă cu simptomatologie neurologică.


REMEDIILE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI RESPIRATOR
STIMULANTE BULBARE
(analeptice respiratorii)
Cu acțiune centrală
Cu acțiune periferică
Cu acțiune mixtă
EXPECTORANTE
Secretostimulante
Secretolitice (mucolitice)
Cu acțiune reflectorie
Cu acțiune directă
ANTITUSIVE
Cu acțiune centrală
Cu acțiune periferică
Cu acțiune mixtă
Preparate combinate
Preparate vegetale
REMEDII UTILIZATE ÎN ASTMUL BRONŞIC
Bronhodilatatoarele
Remedii ce inhibă degra-nularea mastocitelor
REMEDII UTILIZATE ÎN EDEMUL PULMONAR

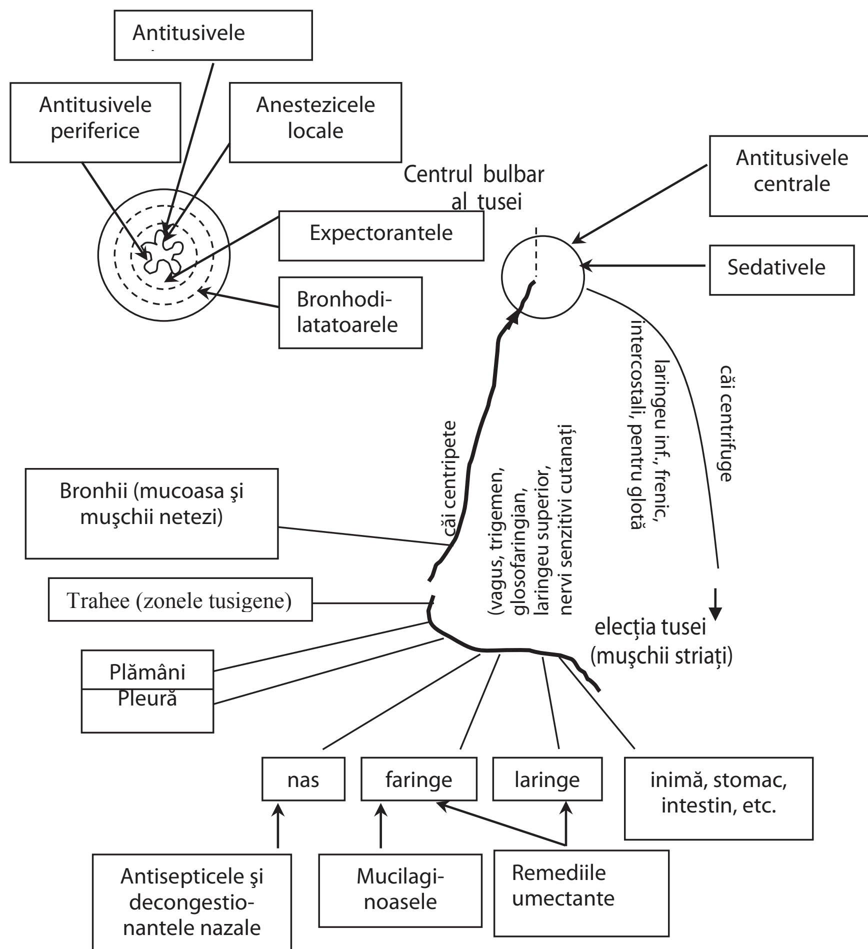

STIMULANTELE BULBARE
(analepticele respiratorii)
remedii ce reflector sau direct stimulează centrii respirator şi cardiovascular
CLASIFICAREA
Cu acțiune predominant centrală
-Cafeină benzoat sodică
-Pentetrazol
-Bemegrid
-Etimizol
-Camfor
-Sulfocamfocaină
Cu acțiune periferică
- Cititon
- Lobelină
Cu acțiune mixtă
- Niketamidă
- Carbogen

CARACTERISTICA REMEDIILOR CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Caracteristica generală	***Influența asupra centrului respirator***	***Indicațiile***	***Contraindicațiile***
- Nu posedă acțiune selectivă asupra centrilor SNC; - Micşorează perioada latentă a reflexelor; - Micşorează pragul excitării centrilor nervoşi; - Intensifică schimbul de substanțe, consumul de energie şi oxigen în creier.	- Măresc frecvența respirațiilor şi minut-volumul respirației; - Excită mai intens centrul respirator când el este inhibat şi măresc reactivitatea la stimulii fiziologici (CO_2, H^+, reflexele de pe hemoreceptori); - Efectul este scurt şi instabil (zeci de min.) şi dă numai câştig în timp pentru transportarea bolnavilor în centrele specializate; - Injecțiile repetate duc la epuizarea centrului respirator, convulsii şi la reducerea efectului.	- Asfixia nou-născuților (etimizol); - Hipoventilație în intoxicații cu inhibitoare ale SNC, după înec (etimizol, sulfocamfocaină); - Colaps de origine centrală (cafeină benzoat sodică); - În leşin (cafeină benzoat sodică, sulfocamfocaină); - Insuficiență cardiacă la bătrâni după boli infecțioase, pneumonii (camfor, sulfocamfocaină); - Hipotensiune arterială la bătrâni.	- Traume cerebrale, comă, hipoxie; - În intoxicații: a) cu toxine convulsive (stricnină, securenină); b) remedii ce excită SNC şi manifestă risc de apariție a convulsiilor (antidepresivele, antihistaminicele, opioidele, penicilinele etc.); - Meningite, tetanos; - Epilepsie în anamneză.


ANTITUSIVELE
alcaloizi vegetali, derivați sintetici și alți compuși capabili să inhibe reflexul tusei în structurile centrale sau datorită influenței asupra terminațiilor senzitive a căilor respiratorii
CLASIFICAREA
I. Cu acțiune centrală
A. Opioidele
- opiu și morfină
- codeină
- etilmorfină
- hidrocodonă
- folcodină
- levopropoxifen
- dextrometorfan
- noscapină
- metadonă
B. Neopioidele
- glaucină
- oxeladină
- clofedanol
C. Sedativele
- antihistaminicele etc.
II. Cu acțiune periferică
A. Specifice
- prenoxdiazină
- butamirat
B. Nespecifice
- expectorantele
- anestezicele locale
- umectantele
- mucilaginoasele
- antisepticele și decon-gestionantele nazale
- bronhodilatatoarele
III. Cu acțiune mixtă
- benzonat
- benbroperină
IV. Preparate combinate
- stroptusină
- bronholitină
- redol
- hexapnevmină
- codipront
- benadril N
- tussamag cu codeină etc.
V. Preparate vegetale
- bronhicum elexir N
- doctor MOM
- pertusin
- nedelix etc.

REFLEXUL DE TUSE, LOCUL DE ACȚIUNE A ANTITUSIVELOR ŞI ALTOR MEDICAMENTE CARE POT CALMA TUSEA



ANTITUSIVELE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Parametrii	***Caracterizarea antitusivelor centrale***
1	**2**
	Antitusivele opioide
Farmacodinamia	Antitusivele opioide influențează direct asupra centrului tusei din zona dorsolaterală a bulbului cu inhibarea lui şi liniştirea tusei neproductive şi implicațiilor psiho-afective ale tusei supărătoare. Opioidele pot: - inhiba şi creşte vâscozitatea secrețiilor bronşice, - micşora peristaltismul bronhiilor şi motilitatea cililor, - favoriza bronhospasmul.
Particularitățile preparatelor	**A. Codeina** - efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) ca cele analgezice (120 mg); - efectul creşte proporțional cu doza (până la 60 mg); - acțiunea se dezvoltă peste 2 ore, durează 4-6 ore şi este de 3 ori mai slabă ca a morfinei; - au eficacitate maximă, însă trebuie evitate în tusea cronică şi la indivizii cu predispoziție la dependență medicamentoasă la analgezicele opioide; - se absoarbe din tubul digestiv mai bine ca morfina şi are o biodisponibilitate de circa 50%; - penetrează bariera hematoencefalică, placenta şi epiteliul glandelor mamare (poate produce deprimare respiratorie şi dependență la nou-născut şi sugar); - metabolizarea are loc în ficat, iar circa 10% din codeină se supune demetilării cu formarea de morfină; - se elimină preponderent sub formă neactivă prin urină; - perioada de înjumătățire constiuie circa 3 ore. **B. Dextrometorfanul** - are un efect antitusiv de durată medie (3-6 ore); - este lipsit de acțiune analgezică; - nu deprimă respirația şi motilitatea cililor respiratorii; - nu prezintă risc de dependență medicamentoasă.
Indicațiile	- tusea uscată, iritantă; - tusea în cancer inoperabil; - tusea în fracturi de coastă; - tusea în pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar; - tusea în anevrisme de aortă; - tusea convulsivă.
Contraindicațiile şi precauțiile	Utilizarea antitusivelor opioide prezintă contraindicații similare cu analgezicele opioide la doze mari. Utilizate ca antitusive, mai frecvent impun prudență în: - astm bronşic, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie; - insuficiență hepatică, copii sub 5 ani.
Reacțiile adverse	- reacțiile adverse pot fi similare, la doze mari, cu cele ale analgezicelor opioide; - în cazul folosirii ca antitusive mai frecvent pot fi responsabile (îndeosebi codeina) de: - greață, constipație, creşterea presiunii intrabiliare; - convulsii la copii.

1	2
	Antitusivele neopioide
Farmacodinamia	- o parte din acestea manifestă un efect similar codeinei; - pot manifesta un efect anestezic local şi bronhodilatator; - principalele avantaje constau în absenţa pericolului de dependență medicamentoasă; - efectul antitusiv este de durată moderată (circa 4 ore); - se utilizeaza practic după aceleaşi indicații ca şi antitusivele opioide; - riscul reacțiilor adverse, caracteristice antitusivelor opioide este cu mult mai mic.

ANTITUSIVELE CENTRALE

Preparatul	*Efectul antitusiv*	*Efectul analgezic*	*Inhibiția respirației*	*Depen-dența*	*Alte efecte*	*Dozele şi frecvența administrării*
Codeină	++	+	+	+	Bronhospasm, usucă secrețiile bronşice	15 – 30mg la 4 -6 ore; la copii 0,2 – 0,3mg/kg la 6 -8 ore
Morfină	++++	++++	+++	+++	– // –	
Etilmorfină (dionină)	+++	++	++	+	– // –	10 – 15mg de 2-3 ori /zi
Folcodină	++	?	±	±		
Noscapină (tusan)	++	0	stimulează	0	bronhodilatator slab	15 – 30mg de 3-4 ori /zi
Levopropoxifenul	++	±		0	anestezic local, sedare, somnolență	50 – 100mg de 3-4 ori /zi
Dextrometorfanul (tusilan, romilar)	++	0	0	0	somnolență	15 – 30mg de 3-4 ori /zi
Glaucină (glauvent)	++	+	0	0	slab sedativ, adrenolitic	25 –50mg 2-4 ori /zi – adulți 12,5 – 25mg 2-3 ori /zi – copii
Clofedanolul (baltix, calmotusin)	+	?			efect prelungit antitusiv	25mg de 3-4 ori /zi
Oxeladină (tusuprex, panxeladină)	++	0	0	0	expectorant	10 – 20mg de 3-4 ori /zi

ANTITUSIVELE PERIFERICE SPECIFICE ŞI MIXTE

Preparatul	***Efectele***	***Indicaţiile***	***Dozele***	***Reacţiile adverse***
Prenoxdiazină (libexina) comp. 0,1	Anestezic local, antitusiv, spasmolitic	Tusea în: - infecții acute virale respiratorii; - bronşite acute şi cronice; - bronhopneumonii; - astm bronşic; - emfizem pulmonar; - înainte de bronhoscopie.	1– 2 comp. 2 -4 ori/zi	- Erupţii; - edem angioneurotic; - anestezia mucoasei bucale; - greață, diaree.
Butamirat (sinecod) dr. 0,02; 0,05 fiole 1% – 1 ml flac. 10 ml, sirop 200 ml	Antitusiv, expectorant, bronholitic şi antiinflamator moderat	- Tusea puternică de orice origine, inclusiv perioada pre- şi postoperatorie; - tusea convulsivă.	2 dr. de 2 – 3 ori /zi 2 linguri de 3 ori /zi 1 – 2ml i/v sau i/m	Rar: - exantemă; - greață; - diaree; - amețeli
Benbroperină (pectipront) sirop 90 ml	Antitusiv (mixt), bronhodilatator	- Tusea neproductivă; - tusea în bronşita acută şi cronică; - tusea în gripă; - tusea în maladiile căilor respiratorii (infecțioase, inflamatorii).	1 lingură de 2-3 ori/zi în timpul sau după masă	Sunt posibile: erupții, amețeli, slăbiciune, sete, uscăciune în gură, dereglări dispeptice, dereglări ale concentrației atenției.
Benzonat (tessalon)	Antitusiv mixt		100 –300mg de 3 – 4 ori /zi	Uneori: somnolență, cefalee, amețeli, congestie nazală, diaree, erupții cutanate.

PREPARATELE ANTITUSIVE COMBINATE

Preparatul	***Compoziția***	***Efectele***	***Indicațiile***	***Reacțiile adverse***
Redol	dextrometorfan, salbutamol	antitusiv, bronholitic	Maladiile acute şi cronice ale sistemului respirator cu tuse şi bronhospasm.	Somnolență uşoară, amețeli, slăbiciune, tremor muscular, tahicardie.
Stroptusină	butamirat, guaifenezină	antitusiv, expectorant (secretolitic), bronholitic	Tusea uscată în: infecții virale ale căilor respiratorii superioare şi inferioare;catar al căilor respiratorii superioare; inflamații ale laringelui, faringelui, bronhiilor, plămânilor. Reducerea tusei în: perioada pre- şi postoperatorie; astm bronşic; tuberculoză; pneumoconioză.	Rar: greață, diaree, amețeli, exantemă.
Codipront	codeină, feniltoloxamină	antitusiv, antihistaminic, spasmolitic, anestezic local, slab sedativ	Accese supărătoare de tuse în maladiile infecțioase, inflamatorii şi alergice ale căilor respiratorii superioare şi inferioare.	Reacții alergice, constipații, inhibiția respirației la doze mai mari.
Hexapneumină	biclotimol, eucaliptol, paracetamol, folcodină.	antitusiv, antipiretic, antimicrobian	Tusea uscată în maladiile acute ale sistemului respirator.	Constipații, greață, somnolență, bronhospasm, inhibiția respirației, dependență la doze mari.
Bronholitină	glaucină, efedrină, acid citric, ulei de busuioc.	antitusiv, sedativ bronholitic, anestezic local, antiseptic	Tusea convulsivă; bronşita acută, cronică; traheobronşita; astmul bronşic; bronşita obstructivă.	Greață, amețeli, tahicardie, creşterea presiunii arteriale.

PRINCIPIILE DE UTILIZARE ALE ANTITUSIVELOR

Principii generale de utilizare	***Principii de selectare***
A. Antitusivele reprezintă o medicație simptomatică utilă în situațiile în care tusea este inutilă, dăunătoare, tusea uscată: - tusea neproductivă care oboseşte pacientul, împiedică somnul (îndeosebi la debilitați şi cardiaci); - tusea care poate provoca accidente sau complicații postchirurgicale (de exemplu, în intervențiile oftalmologice sau pentru hernie); - tusea care accentuează iritația mucoasei laringiene şi traheobronşice; - tusea care favorizează bronhospasmul (accese ale tusei violente); - tusea ce contribuie la dezvoltarea emfizemului (tusea cronică); - tusea care uşurează pătrunderea materialului infectat în profunzimea tractului respirator (prin inspirația brutală care precede tusea), contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecții; - tusea neproductivă, îndeosebi nocturnă. B. Tusea umedă trebuie diminuată când este prea supărătoare, dar niciodată nu trebuie suprimată.	Elecția preparatului depinde de mecanismele tusei: - în cazul tusei cauzate de stimuli iritanți din laringe, faringe, trahee se pot utiliza ceaiuri care conțin mucilagii sau se crează o atmosferă caldă şi umedă; - în tusea determinată de excitarea faringelui se pot folosi preparatele umectante. Preparatele din această grupă se folosesc sub formă de troşe, caramele sau pastile pentru supt, picături, ca monopreparate sau în asociere cu alte antitusive. Componența lor se consideră că nu are mare importanță, deoarece ele au mai frecvent şi un component psihologic, precum şi cresc secreția salivei, care este un umectant natural cu proprietăți protectoare. Secreția salivei se poate intensifica prin aşa metode simple ca suplimentarea câtorva picături de suc de lămâie în sirop, care sunt mai prioritare la copii şi persoanele de vârstă înaintată. La copii, de asemenea, sunt mai frecvent utilizate dulciurile, deoarece caramelele pentru supt, troşeurile etc. sunt mai costisitoare şi au o mulțime de ingredienți, prezența cărora nu este obligatorie. Preparatele umectante sunt indicate, de obicei, în tusea cauzată de iritarea mucoasei faringelui din regiunile lui mai superioare; - în cazul tusei iritative, mai ales în primele zile, la excitarea receptorilor situați mai jos de faringe, se recurge la inhalații de vapori de apă, precum şi asocierea de diferite uleiuri volatile sau alte substanțe care cresc secreția mucusului lichid şi asigură protecția mucoaselor inflamate; - în maladii cu spută ce se elimină dificil se indică expectorante şi mucolitice; - în tusea agravată de brohospasm se asociază bronhodilatatoarele (de exemplu, β-adrenomimeticele); - în tusea provocată de stimulii mucoasei nazale este necesară utilizarea antisepticelor şi decongestionantelor nazale, anestezicelor locale; - în tusea psihogenă se indică preparatele sedative sau placebo.

EXPECTORANTELE
substanțe care favorizează şi fluidifică expectorația, sporind cantitatea secrețiilor traheobronşice

CLASIFICAREA EXPECTORANTELOR

A. Secretostimulatoare	B. Secretolitice
1. Cu acțiune reflexă: - infuzia sau extractul de linte lanceolată (termopsis), tămâioară, nalbă mare, ipecă, lemn dulce, primula, licorina clorhidrat, mucaltina, substanțele zaharoase, sucul de licviriță; **2. Cu acțiune directă sau mixtă:** a) iodurile: iodura de potasiu şi sodiu; b) sărurile de amoniu (clorura, acetatul şi carbonatul de amoniu); c) sărurile de natriu (benzoatul de sodiu, hidrocarbonatul de natriu); d) uleiuri volatile (de anason, eucalipt etc.), e) produsele vegetale (ceai pectoral, specii pectorale etc. sub formă de infuzii); f) derivații de guaiacol (guaifenezina, gaiacol sulfonat de potasiu etc.); g) diverse (pertusina, terpinhidrat etc).	**Prin mecanism:** a) biochimic: enzimele proteolitice (dezoxiribonucleaza, tripsina, streptokinaza etc.) b) chimic: derivații tiolici (acetilcisteina, carbocisteina, mesna) şi ambroxol, bromhexina; **După efectul clinic expectorantele pot fi subdivizate în:** a) preparate ce cresc preponderent volumul sputei, îndeosebi conținutul hidric (fluidifiante) – secretostimulantele cu acțiune reflexă şi directă sau mixtă; b) ce micşorează preponderent vâscozitatea sputei: enzimele proteolitice şi derivații tiolici; ce reduc preponderent adeziunea sputei: bromhexina, ambroxolul.

SECRETOSTIMULANTELE

Parametrii	***Cu acțiune reflexă***	***Cu acțiune directă sau mixtă***
1	**2**	**3**
Farmacodinamia	- preparatele din acest grup conțin alcaloizi şi glicozide saponinice, substanțe ce irită mucoasele; - în doze terapeutice irită mucoasa gastrică şi/sau cavității bucale (produsele zaharoase, sucul de licviriță), reflector activează slab centrul vomei ce intensifică secreția glandelor salivare, gastrice şi bronşice (seroase); - în afară de aceasta, se dezvoltă un reflex care creşte tonusul vagusului, ceea ce măreşte secreția bronşică, preponderent componentul lichid, , de asemenea, are loc transudarea plasmei; - toate acestea măresc secreția bronşică, peristaltismul bronşic şi motilitatea cililor, favorizând eliminarea secrețiilor, care devin mai lichide, abundente.	- la administrarea internă, prin iritarea mucoasei gastrice, se stimulează reflector secreția traheo-bronşică; - componenții activi (ionii, eterii, aldehidele, alcaloizii, acizii, bazele, cetonele, terpenele etc.) se absorb, apoi se elimină prin secretul glandelor bronşice, cresc volumul lui, în primul rând a apei, fluidificând şi sporind eliminarea secrețiilor; - preparatele din plante conțin cantități importante de polizaharide sub formă neschimbată, urmând apoi să fie eliminate parțial prin glandele bronşice, cu creşterea neînsemnată a secretului lichid; - o parte din aceste preparate exercită, de asemenea, acțiune emolientă, mucilaginoasă, antiseptică şi antiinflamatoare; - iodurile au un efect fluidificant mai important. Aceste preparate sunt eficiente nu numai în caz de administrare perorală, dar şi locală.

1	2	3
Indicațiile şi regimul de dozare	**A. Expectorantele cu acțiune reflexă se indică în:** - bronşite acute şi cronice (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca, mucaltina); - bronhopneumonii (preparatele de linte lanceolată, ipeca, licorina, mucaltina); - bronşiectazii, astm bronşic (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca). **B. Regimul de dozare:** - efectul este de scurtă durată, dar dozele nu pot fi majorate esențial, deoarece ele provoacă greață, vomă; - din aceste considerente se indică frecvent (fiecare 2 ore); - sunt eficiente în sputa cu vâscozitate moderată, în deosebi în stadiile inițiale ale infecțiilor respiratorii acute cu eliminare mică de spută.	**A. Preparatele sunt indicate în:** - bronşite cronice, bronşite astmatice (iodura de Na, K); - bronşite acute şi cronice (clorura de amoniu, benzoatul de sodiu, uleiurile volatile, pertusina); - astm bronşic (iodura de Na, K, clorura de amoniu); - traheite (pertusina, uleiul de anason); - abces pulmonar (benzoatul de sodiu, uleiurile volatile, picăturile de amoniac cu anis); - bronşiectazii (picăturile de amoniac cu anis). **B. Regimul de dozare:** - acțiunea majorității preparatelor nu este confirmată prin studii clinice serioase. - hidrocarbonatul de natriu este indicat în doze mari 3-5 g cu lapte, miere şi 2-3 picături iod. Efect benefic poate provoca aportul de lichid abundent în lipsa contraindicațiilor. Cu acest scop sunt recomandate apele minerale carbonate (Borjomi etc.) ce neutralizează şi fluidifică mucopolizaharidele şi micşorează vâscozitatea; - administrarea perorală este eficientă doar în stadiile inițiale ale infecțiilor respiratorii cu tuse uscată (traheite, bronşite, pneumonii) şi des se folosesc în pediatrie; - este binevenită administrarea internă şi cea inhalatorie a diferitor preparate (hidrocarbonat de natriu, bromide, iodide, uleiuri eterice sau plante); - în maladiile cronice, căii inhalatorii de administrare îi revine rolul principal în cazul sputei mucoase sau muco-purulente.
Contraindicațiile	- formele deschise de tuberculoză; - abces, cancer pulmonar şi alte maladii cu risc de hemoragii; - maladii organice ale SNC, cordului, vaselor; - ulcer gastric şi duodenal (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca); - graviditate; alergie la plantele respective.	- procese inflamatorii acute ale căilor respiratorii superioare şi plămânilor (iodura de Na, K, pertusina); - tuberculoză (iodura de Na, K, pertusina); - maladii renale cu insuficiență renală (iodura de Na, K, clorura de amoniu, benzoatul de sodiu, pertusina); - boala ulceroasă (clorura de amoniu, benzoatul de sodiu).

SECRETOLITICELE SAU MUCOLITICELE

Parametrii	***Acetilcisteina, carbocisteina***	***Bromhexina, ambroxol***	***Enzimele proteolitice***
1	**2**	**3**	**4**
Mecanismul de acțiune	Datorită grupelor tiolice, desfac punțile disulfidice inter- şi intracatenare ale agregatului mucos, formând noi legături S-S între remediul medicamentos şi fragmentele de mucoproteină. În rezultat scade vâscozitatea expectorației şi se micşorează proporțiile fragmentelor structurale ale mucusului.	Bromhexina se transformă în ambroxol, care stimulează activitatea celulelor seroase cu creşterea componentului seros al mucusului. Prin creşterea activității celulelor Klarc, inclusiv lizozomilor, se elimină hidrolazele ce scindează componenții proteici, mucopolizaharidele mucusului, cu micşorarea vâscozității şi adeziunii sputei. Aceasta contribuie la activarea cililor şi transportului mucociliar.	Desfac legăturile peptidice şi polipeptidice din proteine, puroi, materialul necrotic şi fibrele de acid dezoxiribonucleic, fluidificând secrețiile bronşice purulente. O prioritate a acestor preparate este acțiunea antiinflamatoare, precum şi acțiunea preponderentă asupra țesutului lezat.
Efectele	- stimulează secreția celulelor mucozice, ce contribuie la liza fibrinei; - creşte sinteza glutationului cu efect detoxicant, îndeosebi în intoxicația cu paracetamol; - protejează de acțiunea unor factori agresivi (radicalii liberi, metaboliții reactivi ai oxigenului) responsabili de dezvoltarea inflamației acute şi cronice în pulmoni; - diminuiază parțial toleranța la nitrați.	Creşte formarea surfactantului endogen care asigură: - stabilitatea celulelor alveolare în timpul respirației (acțiune tensioactivă); - reglarea proprietăților reologice ale secretului bronşic; - ameliorarea transportului şi eliminării sputei; - posedă de asemenea o acțiune antitusivă slabă.	- proteolitic; - fibrinolitic.
Indicații	- astm bronşic; - infecții bronhopulmonare; - bronşite, traheite, bronşiolite ; - bronhopneumopatii cronice obstructive; - efectuarea bronhoscopiei; - bronşectazii; - atelectază pulmonară, cauzată de obstrucție; - mucoviscidoză.	- traheite acute şi cronice; - bronşite acute şi cronice; - bronşiectazii; - pneumoconioze; - perioada pre- şi postoperatorie; - astm bronşic; - mucoviscidoză; - bronhoscopie; - tuberculoză.	- traheite; - bronşiectazii; - bronşite; - pneumonii; - pleurite exudative; - empiem pleural; - atelectază postoperatorie.

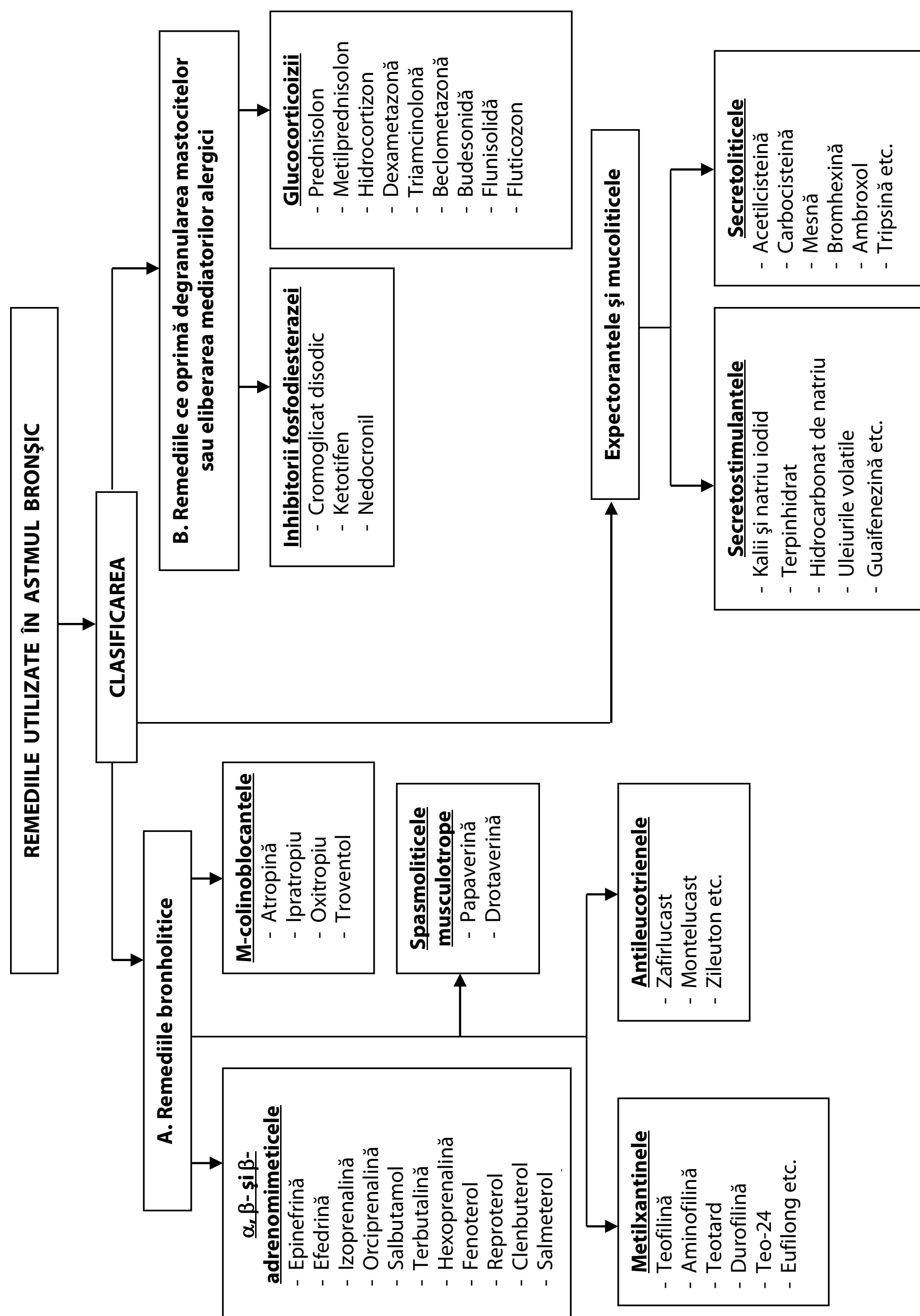
1	2	3	4
Utilizarea	Acetilcisteina: În aerosol – 2-5ml soluție 20%, timp de 15-30 min., 3-4 ori în zi; Inhalator câte 1 ml soluție 10% pentru spălarea căilor bronşice; Intramuscular 1-2 ml soluție 10%, 2-3 ori în zi, 8-15 zile; Intern câte 200 mg 2-4 ori pe zi, timp de 5-10 zile în stările acute, iar cele cronice – 200 mg 2 ori/zi până la 6 luni. Intravenos în perfuzie, câte 600-900 mg 2-3 ori/zi în terapia intensivă.	**Bromhexina** - se administrează inhalator prin dizolvarea a 4 ml în proporție 1:1 cu apă distilată. Efectul apare peste 20 min. şi durează 4-8 ore; - se poate introduce subcutan, intramuscular, intravenos în cazuri grave, câte 2-4 ml, 2-3ori în zi, uneori 16 mg 2-3 ori/zi; - se prescrie intern sub formă de comprimate sau sirop, la adulți câte 8-16 mg 2-3 ori/zi (4 mg 3-4 ori/zi în cazuri uşoare), iar la copii până la 6 ani – 4 mg 3 ori/zi, 6-14 ani – 8 mg 3 ori/zi. **Ambroxol:** - se indică intern câte 30 mg (1 comprimat sau 10 ml sirop) 3 ori/zi în primele 2-3 zile, apoi 2 ori/zi la adulți şi adolescenți; - la copii mici se prescrie 15-45 mg/zi în 2-3 prize, 2-5 ani – 7,5 mg 2-3 ori/zi; 5-6 ani – 15 mg/zi; 6-12 ani -15 mg 2-3 ori/zi); - se poate administra inhalator, cu dizolvarea a 2-3 ml în proporție 1:1 cu apă 1-2 ori/zi sau s/c şi i/m, în cazuri uşoare câte 15 mg – 2-3 ori/zi, în grave – 30 mg 2-3 ori/zi.	Tripsina, chimotripsina intramuscular câte 5-10mg în 1-2ml soluție 0,5% procaină. Inhalator 5-10 mg în 2-3ml sol. izotonică. Chimoral – câte 2 drajeuri 5 ori în zi, apoi 2 ori în zi. Chimotripsina – inhalator 25, 50, 100mg în 5ml sol. izotonică.
Reacțiile adverse	- greață, vomă, diaree (rar); - hemoragii nazale; - zgomot în urechi; - urticarie; - la inhalare – iritarea căilor respiratorii, tuse, bronhospasm, stomatită; - dureri retrosternale. (mesna).	- se suportă în general bine; - greață, vomă, acutizarea ulcerului; - creşterea nivelului transaminazelor; - reacții alergice cutanate; - edem angioneurotic; - bronhospasm la inhalare la astmatici; - uneori uscăciune în gură şi rinofaringe.	- lezarea țesutului sănătos; - dureri şi hipertermie în locul administrării; - reacții alergice; - bronhospasm; - hemoragii pulmonare; - simptome de iritare a mucoaselor şi răguşeală la inhalație.
Contra-indicațiile	- ulcer gastroduodenal în acutizare; - graviditatea; - sensibilitate la preparat; - hemoptizie.	- I trimestru al gravidității; - lactație; - sensibilitate la preparat.	

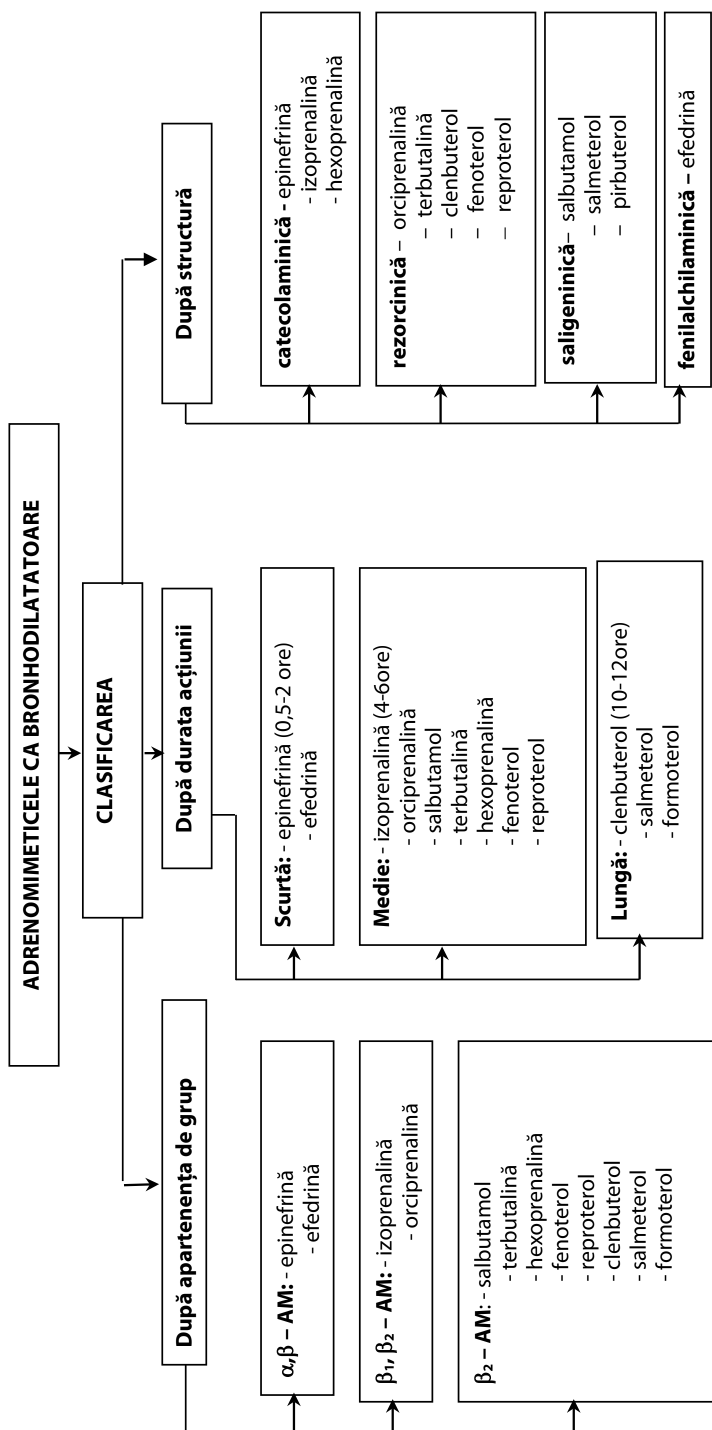
1	2	3	4
Precauții	- astm bronşic fără spută vâscoasă şi retenția eliminării; - maladiile ficatului, rinichilor, suprarenalelor; - contactul cu metalele, oxigenul (inactivarea preparatului).	- la bolnavii slăbiți este necesară evacuarea secretului; - în insuficiență hepatică se poate acumula bromhexina, în cea renală – metabolitul ei.	- în hemoptizie.
Farmacoci-netica	- acetilcisteina se indică intern, inhalator, i/m sau i/v; - la administrarea internă, biodisponibilitatea constituie 10% datorită primului pasaj hepatic, deşi se absoarbe rapid şi bine; - C_{max} – peste 1-3 ore; - în ficat se hidrolizează în metabolitul activ – cisteina; - se elimină preponderent prin bilă; - $T_{0,5}$ ≈1 oră, iar la bolnavii cu ciroză – peste 8 ore. - Mesna se absoarbe bine şi rapid, se elimină rapid sub formă neschimbată.	**Bromhexina:** - se absoarbe bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 15-20% datorită efectului primului pasaj hepatic; - C_{max} – 30-60 min.; - se cuplează 99% cu proteinele, precum şi cu membranele eritrocitelor; - Vd=5-6 l/kg. În concentrații mari se determină în plămâni, ficat, rinichi, țesutul adipos. Penetrează bariera hematoencefalică şi placenta; - în ficat se supune demetilării şi oxidării; - clearance-ul total constituie 800 ml/min şi este determinat de fluxul hepatic; - se elimină prin rinichi sub formă de metaboliți şi 1% neschimabată; - $T_{0,5}$≈1 oră, iar cea terminală circa 15 ore datorită difuziei lente din țesuturi. Ambroxolul: - se absoarbe repede şi complet cu o biodisponibilitate de 70-100%; - circa 20-30% se supune efectului primului pasaj hepatic; - C_{max} – 2 ore, cuplarea cu proteinele – 80-90%; - Vd=1,5l/kg. Penetrează bine în țesuturile şi lichidele organismului, bariera hemato-encefalică şi placenta. – Cl_{total} – 565 ml/min; Cl_{renal} – 53 ml/min; - se metabolizează în ficat prin glucuronizare; - se elimină prin urină 90% sub formă de metaboliți şi 5% neschimbat; - $T_{0,5}$ în sânge = 1 oră, în țesuturi – 7-15 ore; - durata efectului – 6-12 ore.	

PRINCIPIILE DE UTILIZARE A EXPECTORANTELOR

Parametrii	***Principiile de rezolvare***
1	**2**
Recomandări generale	Înainte de indicarea expectorantelor e necesar de îndeplinit următoarele condiții: - bolnavul trebuie să folosească suplimentar la pierderile fiziologice, cauzate de pierderile patologice, – încă 15-20% lichide; - trebuie evitate preparatele ce duc la deshidratarea organismului (diuretice, purgative etc.); - nu trebuie indicate preparate ce inhibă reflexul tusei şi cele ce contribuie la creşterea vâscozității sputei (H1-antihistaminice, M-colinoblocante etc.).
Mecanismele formării sputei	Sputa este formată din două straturi: gel (superficial, vâscos) şi cel de sol. (lichid). - Stratul de sol. se produce în sectorul respirator (alveolele şi bronhiolele respiratorii) şi este rezultatul activității glandelor seroase. - Stratul de gel începe să se formeze în bronhiolele terminale şi bronhii, unde la cel de sol. se mai suplimentează secretul glandelor mucoase şi altor celule, acesta devenind vâscos-elastic. Raportul dintre cele două straturi va determina caracterul sputei: - în bronhoree (predomină activitatea glandelor seroase) se formează o cantitate mare de secret cu o vâscozitate redusă; - în cazul hiperplaziei glandelor mucoase (bronşita cronică, astm bronşic), creşte proporția stratului de gel, ceea ce duce la micşorarea vitezei de promovare a secretului, iar în bronhiolele terminale – la obturarea căilor respiratorii cu dereglarea proceselor de ventilație şi perfuzie. De rând cu diminuarea transportului muco-ciliar se reduc procesele locale imunologice de apărare.
Caracteristicele sputei	Caracteristicele sputei: - vâscozitatea (determină stabilitatea sputei la deformare); - elasticitatea (capacitatea de aşi restabili forma după întreruperea presiunii); - adeziunea (legătura cu suprafața bronhiilor, ce reflectă capacitatea ruperii a unui fragment al sputei de fluxul de aer în timpul tusei şi depinde de starea mucoasei bronşice şi caracterul sputei). Capacitatea de eliminare a sputei este determinată de suprafața de adeziune.
Evaluarea efectului expectorant	A. Studiul mecanismului concret de dereglare a vitezei de evacuare va permite determinarea variantei optimale de efectuare a terapiei secretostimulatoare şi secretolitice: - stimularea eliminării sputei; - fluidificarea ei; - micşorarea formării ei intracelulare; - rehidratarea. B. Evaluarea clinico-farmacologică a efectului expectorant şi de stimulare a transportului muco-ciliar are un caracter relativ şi se poate efectua prin: - măsurarea cantității sputei; - determinarea vâscozității şi analiza compoziției expectorației; - evaluarea consecințelor expectorației asupra funcțiilor ventilatorii (indicii spirometrici etc.); - modificarea simptomelor clinice (dispneei, expectorației etc.).

1	2
Selectarea expectorantelor	Caracterul sputei şi proprietățile ei reologice vor determina selectarea şi eficacitatea secretostimulatoarelor şi secretoliticelor. A. Infecțiile mucoasei căilor respiratorii, îndeosebi cele virale, determină la început diminuarea producerii de mucus, urmată în 24-48 ore de necroză şi descuamarea celulelor ciliate. Microorganismele pot pătrunde prin mucus până la celulele epiteliale. B. Secretostimulatoarele sunt de elecție în: - cazul micşorării vitezei transportului muco-ciliar (cantitatea sub 100 ml la adulți); - proces inflamator activ în căile respiratorii. C. Acetilcisteina, carbocisteina, enzimele proteolitice se vor prefera la bolnavii cu spută de o vâscozitate înaltă (ea reprezintă un dop consistent muco-purulent sau purulent). D. Bromhexina şi ambroxolul sunt de ales la pacienții cu spută adezivă (sputa aderă la o suprafață, de exemplu, la sticla ce se pune în fața bolnavului în timpul efluxului sputei). E.Proprietățile reologice se pot modifica în timpul tratamentului, de aceea ele trebuie studiate în dinamie cu substituirea la necesitate a unui secretostimulator sau secretolitic cu altul sau asocierea lor.


REMEDIILE UTILIZATE ÎN ASTMUL BRONŞIC
CLASIFICAREA
A. Remediile bronholitice
α, β- şi β-adrenomimeticele
- Epinefrină
- Efedrină
- Izoprenalină
- Orciprenalină
- Salbutamol
- Terbutalină
- Hexoprenalină
- Fenoterol
- Reproterol
- Clenbuterol
- Salmeterol
M-colinoblocantele
- Atropină
- Ipratropiu
- Oxitropiu
- Troventol
Spasmoliticele musculotrope
- Papaverină
- Drotaverină
Metilxantinele
- Teofilină
- Aminofilină
- Teotard
- Durofilină
- Teo-24
- Eufilong etc.
Antileucotrienele
- Zafirlucast
- Montelucast
- Zileuton etc.
B. Remediile ce oprimă degranularea mastocitelor sau eliberarea mediatorilor alergici
Inhibitorii fosfodiesterazei
- Cromoglicat disodic
- Ketotifen
- Nedocronil
Glucocorticoizii
- Prednisolon
- Metilprednisolon
- Hidrocortizon
- Dexametazonă
- Triamcinolonă
- Beclometazonă
- Budesonidă
- Flunisolidă
- Fluticozon
Expectorantele şi mucoliticele
Secretostimulantele
- Kalii şi natriu iodid
- Terpinhidrat
- Hidrocarbonat de natriu
- Uleiurile volatile
- Guaifenezină etc.
Secretoliticele
- Acetilcisteină
- Carbocisteină
- Mesnă
- Bromhexină
- Ambroxol
- Tripsină etc.


ADRENOMIMETICELE CA BRONHODILATATOARE
CLASIFICAREA
După apartenența de grup
α,β – AM: - epinefrină - efedrină
β_1, β_2 – AM: - izoprenalină - orciprenalină
β_2 – AM: - salbutamol - terbutalină - hexoprenalină - fenoterol - reproterol - clenbuterol - salmeterol - formoterol
După durata acțiunii
Scurtă: - epinefrină (0,5-2 ore) - efedrină
Medie: - izoprenalină (4-6ore) - orciprenalină - salbutamol - terbutalină - hexoprenalină - fenoterol - reproterol
Lungă: - clenbuterol (10-12ore) - salmeterol - formoterol
După structură
catecolaminică - epinefrină - izoprenalină - hexoprenalină
rezorcinică – orciprenalină – terbutalină – clenbuterol – fenoterol – reproterol
saligeninică– salbutamol – salmeterol – pirbuterol
fenilalchilaminică – efedrină

FARMACODINAMIA ADRENOMIMETICELOR CA BRONHODILATATOARE

Mecanismul de acțiune	Efectele farmacodinamice	Beneficiul terapeutic în astmul bronşic
AM ↓ β_2 – adrenoreceptorii ↓ Stimulează adenilatciclaza ↙ ATP ⟶ AMPc ↙ Activează proteinchinaza ↙ Stimulează fixarea Ca^{++} de membrana celulară şi rețeaua endoplasmatică ↓ Micşorarea Ca^{++} în celulele polarizate ↓ Relaxarea musculaturii netede.	1) prin β_2 – adrenergică: - bronhodilatație; - vasodilatație; - relaxarea miometrului; - stimularea musculaturii striate; - inhibarea eliberării histaminei prin reacția Ag + Ac. 2) prin β_1 – adrenergică: - stimularea cardiacă. 3) prin β – adrenergică: -stimularea psihomotorie. 4) prin α-adrenergică: - vasoconstricție; - bronhoconstricție slabă.	- dilată bronhiile, îndeosebi cele de calibru mic; - diminuează sau înlătură bronhospasmul provocat de histamină, acetilcolină, alergeni, efort; - creşte secreția ionilor de clor şi apei în secretul bronşic; - ameliorează clearance-ul mucociliar, ce este avantajos în maladiile cronice obstructive; - inhibă eliberarea de histamină şi alte substanțe proinflamatorii din mastocite, produsă de reacția Ag + Ac; - diminuează rezistențele pulmonare; - ameliorează probele spirometrice şi funcția ventilatorie a plămânilor; - micşorează presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial; - provoacă vasoconstricție alfa-adrenergică cu decongestionarea mucoasei ce contribuie la dezobstruarea bronhiilor.

PARTICULARITĂȚILE ADRENOMIMETICELOR BRONHODILATATOARE ÎN DEPENDENȚĂ DE STRUCTURA CHIMICĂ

Structura			
catecolaminică	**rezorcinică**	**saligeninică**	**fenilalchilaminică**
– au o intensitate mare de acțiune asupra receptorilor adrenergici; – moleculele sunt polare şi greu trec prin membrane, inclusiv cea hematoencefalică; – se absorb din intestin; – sunt în mare parte inactivate prin sulfatare în intestin, în caz de absorbție – prin metilare; – durata de acțiune este scurtă, datorită captării tisulare şi metabolizării de COMT şi MAO; – epinefrina şi izoprenalina nu posedă selectivitate, din cauza radicalului mic din grupa metil (NH_2).	– molecula este mai stabilă şi mai puțin vulnerabilă pentru enzime; – sunt de o durată mai lungă şi au biodisponibilitate mai mare la administrarea internă; – creşte selectivitatea pentru β_2-receptori, deoarece radicalul de la grupa NH_2 este mai voluminos.	– compuşi cu acțiune β_2-adrenomimetică intensă şi selectivă; – molecula este mai stabilă şi este posibilă administrarea perorală; – posedă un efect mai durabil.	– potență relativ mică; – stabilă la administrarea orală; – efect mai durabil; – penetrează bariera hematoencefalică şi provoacă deseori efecte adverse centrale supărătoare.

CĂILE DE ADMINISTRARE A ADRENOMIMETICELOR ÎN ASTMUL BRONŞIC

Calea de administrare	***Preparatele***	***Indicațiile***	***Dezvoltarea efectului***	***Selectarea***	***Reacțiile adverse***
Inhalator	β_1, β_2 –AM β_2 - AM	1) suspendarea şi profilaxia acceselor de astm bronşic uşoare sau de gravitate medie; 2) tratamentul de fond; testarea inițială a eficacității β_2-AM.	rapidă (2-5 min.)	Se păstrează selectivitatea β_2-AM la administrarea corectă	1) riscul este mic la utilizarea corectă; 2) e posibilă dezvoltarea toleranței la folosirea îndelungată (de regulă peste 6 luni).
Oral	efedrină orciprenalină, terbutalină, salbutamol, fenoterol, reproterol, clenbuterol	1) tratamentul de fond al astmului bronşic; 2) profilaxia crizelor; 3) ineficacitatea β-AM inhalatorii.	instalarea mai lentă şi de o durată mai lungă	Se pierde selectivitatea mai mult decât la utilizarea inhalatorie.	1) riscul este mai mare decât la administrarea inhalatorie; 2) toleranța mai puțin evidentă.
Parenteral (s/c; i/m; i/v)	epinefrină, terbutalină, reproterol, formoterol	1) jugularea crizelor grave; 2) status astmatic.	instalarea rapidă a efectului	Selectivitatea la unele preparate nu persistă sau se pierde şi mai mult ca la administrarea perorală.	riscul este mare şi ele pot fi grave.

DOZAREA ŞI DURATA DE ACȚIUNE A ADRENOMIMETICELOR CA BRONHODILATATOARE

Remediile medicamentoase	*Doza (mg)*	*Efect bronholitic*		
		latența (min.)	*max. (min.)*	*durata (ore)*
Cu acțiune medie				
Oriciprenalină	0,7	2-5	30	2-3
Salbutamol	1	2-5	30	3-6
Fenoterol	0,2	5-8	45	5-8
Cu acțiune lungă				
Formoterol	0,012	10-15	120	8-12
Salmeterol	0,05	10-30	120-240	12

FARMACOCINETICA ADRENOMIMETICELOR

Parametrii	*Caracterizarea proceselor farmacocinetice*
Absorbția	La administrarea per os o absorbție mai bună din tubul digestiv au: izoprenalina, salmeterolul, salbutamolul (80-85%), formoterolul (65%), şi în măsură mai mică – terbutalina (25-80%). Izoprenalina, repede şi în întregime se metabolizează în peretele intestinal şi ficat sub acțiunea enzimelor catecol-O-metiltransferaza (COMT) şi monoaminoxidaza (MAO), de aceea biodisponibilitatea ei e foarte mică (până la 10%). Formoterolul, salbutamolul şi terbutalina au o biodisponibilitate de 30-50%, orciprenalina, fenoterolul – puțin mai mare. La inhalarea corectă a β-adrenomimeticelor, biodisponibilitatea constituie circa 10-20%. În cazul administrării incorecte, bolnavul, de regulă, înghite 85-95% din doză, care se supune metabolismului presistemic, (de exemplu, izoprenalina mai mult de 90%, formoterolul – 70%).
Distribuția	- se cuplează neînsemnat cu proteinele plasmatice – orciprenalina 10%, terbutalina 14-25%, cu excepția formoterolului care se cuplează – 61-65%, din ele 53% cu albumina; - C_{max} în plasmă a terbutalinei, la administrarea per os, se atinge peste 1-4 ore, a formoterolului – peste 0,5-1 ore (dinamică liniară); - nu există o corelație între concentrația preparatelor date în sânge şi efectul lor bronholitic. De exemplu: T ½ al salbutamolului la administrarea i/v în get este 15 min., iar efectul bronholitic se menține 3 ore (concentrația medicamentului menținându-se în plasmă în cantități minime); - la întrebuințarea îndelungată, per os, a salbutamolului şi terbutalinei în forme medicamentoase retard persistă efectul bronholitic adecvat, deşi concentrațiile plasmatice ale acestor preparate sunt mici; - acțiunea îndelungată a salmeterolului, comparativ cu cea a salbutamolului, se datorează lipofilității înalte şi lanțului lateral mai lung la atomul de azot, care se leagă cu regiunea apropiată a segmentului activ al $β_2$-adrenoreceptorului. Prin urmare fragmentul feniletilaminic al moleculei are capacitate de interacțiune mai îndelungată cu receptorul; - multe β-adrenomimetice (izoprenalina, salbutamolul, terbutalina) penetrează barieră placentară şi se secretă prin lapte.
Metabolismul	- viteza metabolizării β-adrenomimeticelor depinde de modul de administrare; - izoprenalina, salbutamolul, terbutalina, la administrarea i/v, se elimină în proporție mare (50-60%) sub formă neschimbată, iar la utilizarea per os – predominant sub formă de metaboliți; - la administrarea orală a 1 mg de salmeterol predomină eliminarea sub formă de metaboliți, prin bilă (60%) şi urină (20-21%), timp de 72 ore; - metaboliții formoterolului reprezintă O-glucuronizi fenolici şi alifatici, eliminați rapid prin urină (76%) şi bilă (33%); - unii metaboliți ai β-adrenomimeticelor posedă activitate farmacologică. - metaboltul de bază al izoprenalinei – 3-metoxiizoprenalina, manifestă activitate $β_2$- adrenoblocantă, iar eterul sulfatat al salbutamolului – acțiune $β_2$-adrenomimetică.

REACȚIILE ADVERSE ALE ADRENOMIMETICELOR UTILIZATE ÎN ASTMUL BRONŞIC

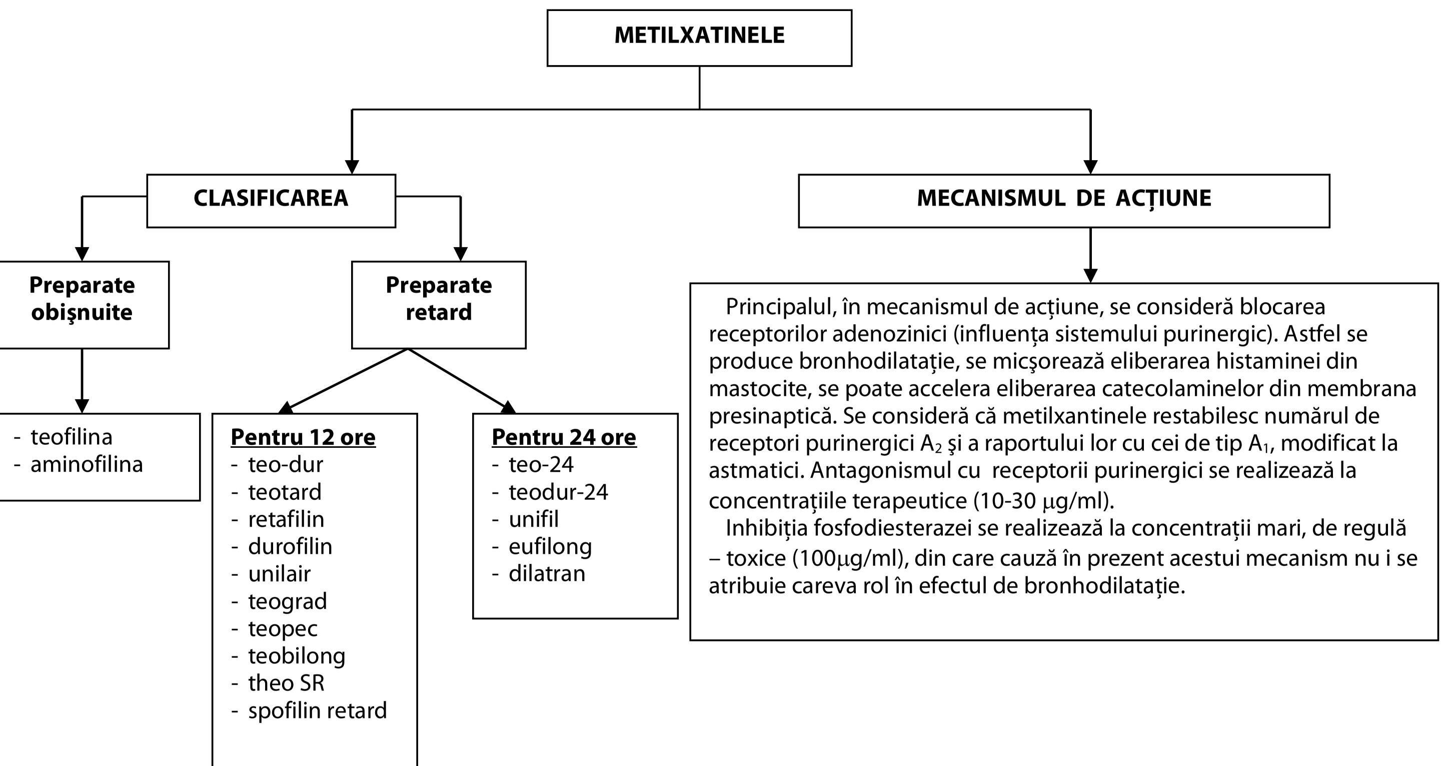
Reacțiile adverse	***Particularitățile reacției adverse***
Tahicardie şi aritmii	Incidența depinde nu numai de selectivitatea preparatelor (deşi sunt mai frecvente la administrarea celor neselective), dar şi de doza şi calea de administrare. Ele sunt cauzate de excitarea β_1 –adrenoreceptorilor, precum şi de gazul (freon) folosit ca propelent.
Ischemia miocardului (şi chiar infarct miocardic)	Mai freventă pentru preparatele neselective, cauzată de excitarea β_1-adrenoreceptorilor cu creşterea consumului de oxigen. Este dependentă de calea de administrare (îndeosebi pentru cea parenterală) şi doza preparatului.
Agitație, nelinişte, anxietate	Acțiune β-adrenomimetică centrală (îndeosebi caracteristică efedrinei).
Cefalee, amețeli	Vasodilatație prin β_2 - adrenoreceptori.
Tremorul fin al degetelor mânilor	Uneori supărător, prin excitarea β_2–receptorilor muşchilor striați. La el se dezvoltă toleranță.
Toleranță	Se datorează contactului continuu cu concentrații mari de β_2 –AM, ceea ce determină micşorarea reactivității. Ea poate fi cauzată de: a) micşorarea numărului (densității) β_2–receptorilor prin inactivare enzimatică sau prin diminuarea sintezei proteinelor specifice; b) apariția unui deficit de cuplare cu proteina Gs, ca urmare a fosforilării receptorilor de către proteinchinaza A; c) formarea de metaboliți cu acțiune β - adrenoblocantă; d) creşterea densității relative a alfa-receptorilor ce provoacă bronhoconstricție.
Micşorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial	Din cauza unui dezechilibru dintre ventilație şi perfuzie, când arteriolele dilatate (β-rec) furnizează o cantitate sporită de sânge alveolelor încă insuficient ventilate. E posibil, că în astmul bronşic grav mai are loc şi edemul mucoasei cu dereglarea drenajului bronşic.
Greață, vomă, constipație destrucția epiteliului ciliat	Sunt rare şi nu numai pentru cele neselective.
Creşte cantitatea de acizi graşi şi secreția insulinei	Uneori.

PARTICULARITĂȚILE M-COLINOBLOCANTELOR CA ANTIASTMATICE

Mecanismul de acțiune	***Particularitățile efectului în maladiile cronice obstructive***	***Indicațiile***
M – CB ↓ Blochează M-colinoreceptorii ↓ Inhibă guanilatciclaza ↓ GTP —inhibă→ ↓ GMPc ↙ Creşterea relativă a AMPc şi efectele acestuia 2) Posibil, M-CB (oxitropiul şi ipratropiul) blochează formarea tromboxanului A_2 ce posedă acțiune bronhoconstrictoare	– efectul de bronhodilatație se manifestă preponderent față de bronhiile cu diametru mare şi mediu; – inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite prin micşorarea concentrației GMPc; – la utilizarea îndelungată preîntâmpină hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor şi hiperplazia glandelor mucoasei bronşice; – efect bronholitic la bolnavii cu maladii cronice obstructive în timpul acutizării; – pot potența efectul β-adrenomimeticelor; – pot micşora secreția bronşică (îndeosebi atropina), cu creşterea vâscozității şi diminuarea activității cililor şi transportului mucociliar.	– bronşită cronică obstructivă (cu sau fără emfizem); – astm bronşic, forma uşoară sau medie, îndeosebi în asociație cu maladii cardiovasculare; – profilaxia bronhospasmului în intervențiile chirurgicale; – pregătirea căilor respiratorii înainte de administrarea antibioticelor, mucoliticelor, glucocorticoizilor; – bolnavii ce nu răspund la β_2-AM sau cînd ele sunt contraindicate; – bronhospasm la efort fizic, la inhalarea aerului rece, gazelor, prafului etc.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A M–COLINOBLOCANTELOR CA BRONHOLITICE

Parametrii	**Atropină**	**Ipratropiu**	**Oxitropiu**	**Troventol**
Bronhodilatația: - începutul efectului	20 – 40 min.	15 – 40 min.	5 – 10 min.	20 – 40 min.
- efectul maxim	1 – 2 ore	1 – 2 ore	0,5 – 2 ore	1 oră
- durata efectului	4 – 5 ore	5 – 6 ore	6 – 9 ore	5 ore
Efectul bronholitic	moderat	moderat	intens	intens
Efectele sistemice	manifeste	practic lipsesc	practic lipsesc	practic lipsesc
Transportul mucociliar	micşorează	nu influențează	nu influențează	nu influențează
Vâscozitatea secrețiilor	creşte	nu influențează	nu influențează	nu influențează
Dozele	0,5-2,5mg (0,025mg/kg) inhalator	1-2 pufuri 3 ori/zi (nu mai mult de 12 pufuri)	2 doze de 2 ori/zi (rar 3 ori/zi)	1-2 pufuri de 3ori/zi
Reacțiile adverse	frecvente, sistemice	- uscăciune în gură; - dereglări ale acomodației la nimerirea în ochi	- uscăciune în gură; - dereglări ale acomodației la nimerirea în ochi	uscăciune în gură


METILXATINELE
CLASIFICAREA
MECANISMUL DE ACȚIUNE
Preparate obişnuite
Preparate retard
- teofilina
- aminofilina
Pentru 12 ore
- teo-dur
- teotard
- retafilin
- durofilin
- unilair
- teograd
- teopec
- teobilong
- theo SR
- spofilin retard
Pentru 24 ore
- teo-24
- teodur-24
- unifil
- eufilong
- dilatran
Principalul, în mecanismul de acțiune, se consideră blocarea receptorilor adenozinici (influența sistemului purinergic). Astfel se produce bronhodilatație, se micşorează eliberarea histaminei din mastocite, se poate accelera eliberarea catecolaminelor din membrana presinaptică. Se consideră că metilxantinele restabilesc numărul de receptori purinergici A_2 şi a raportului lor cu cei de tip A_1, modificat la astmatici. Antagonismul cu receptorii purinergici se realizează la concentrațiile terapeutice (10-30 μg/ml).
Inhibiția fosfodiesterazei se realizează la concentrații mari, de regulă – toxice (100μg/ml), din care cauză în prezent acestui mecanism nu i se atribuie careva rol în efectul de bronhodilatație.

FARMACOCINETICA METILXANTINELOR

Absorbția	***Distribuția***	***Metabolizarea***	***Eliminarea***
– Se indică intern, i/v, i/m, rectal. – Intern, se administrează comprimatele obişnuite şi cele retard, soluțiile buvabile. – Teofilina, aminofilina se absorb bine şi complet din comprimatele obişnuite. Din tabletele retard se eliberează cu o viteză constantă (8,33% pe oră), cu o biodisponibilitate de 70-100% şi care nu depinde de pH şi conținutul intestinului. – Soluțiile buvabile se absorb rapid şi complet, iar concentrația şi efectul terapeutic e aproape echivalent cu cel la injectarea i/v, însă se determină o excitație marcată a mucoasei tubului digestiv. – Se pot administra rectal, sub formă de supozitoare, însă absorbția este incompletă, inegală, lentă, ce face dificilă dozarea. La utilizarea sub formă de clistere se absorb bine, dar nu este acceptabilă metoda. – La administrare i/m se absoarbe lent, cu concentrații mai mici ca la adm. per os, injecțiile sunt dureroase. – Absorbția poate fi dependentă de ritmul circadian (doza de dimineață se absoarbe mai bine, cu o concentrație maximă la ora 10, iar cea de seară – la ora 2 noaptea).	- Distribuția rapidă în țesuturile periferice. Concentrația în spută, salivă este egală cu cea necuplată din ser. Penetrează placenta şi la făt se determină în aceleaşi concentrații ca şi la mamă. Se determină în laptele matern. – Cuplarea cu proteinele 40-65% (iar în ciroze 29-37%). – Volumul aparent de distribuție – 0,3-0,7 l/kg. Acesta creşte la bolnavii cu ciroză hepatică, acidoză şi la vârstnici. – Clearance-ul total la adulți nefumători – 0,65ml/kg/min, la copii 4-17 ani – 1,4 ml /kg/ min., 1-4 ani – 1,7ml/kg/min. – Concentrația maximă la administrarea perorală – peste 2 ore, cu o durată de 4-5 ore, iar la cele retard – 12 şi 24 ore. – La administrarea intravenoasă efectul maxim – peste 15 min. – Se depistează o corelație strânsă între concentrația plasmatică şi efectul terapeutic. Acesta este mai evident la concentrația 10-15μg/ml, când reacțiile adverse sunt minore şi rare. Acestea se intensifică dacă concentrația depăşeşte 20μg/ml.	- Prezintă variații individuale; circa 85-90% se metabolizează cu participarea enzimelor microzomiale (P-450) şi xantinoxidazelor. – Se supune demetilării cu formarea de 3-metilxantină, ce prezintă 30-50% din activitatea teofilinei. – Se poate oxida,cu formarea de acid 1,3-dimetilureic şi 1-metilureic. – Metabolismul este mai lent în: - insuficiența hepatică, cardiacă, renală; - maladiile pulmonare cu - insuficiență respiratorie; - după vaccinarea cu BCG; - la bolnavii cu Herpes Zoster; - în cazul alimentării cu hrană bogată în proteine şi vitamine.	- Circa 10-18% se elimină sub formă neschimbată, restul - ca metaboliți. - $T_{1/2}$ este aproximativ de 9 ore (4 -16 ore) la adulți, 3 – 4 ore la copii; 4,4 ore la fumători, 25 -28 ore la cirotici. - $T_{1/2}$ a dozei de dimineață este de 6,2 ore, iar a celei de seară – mai mare.

FARMACODINAMIA METILXANTINELOR

Beneficiul metilxantinelor în astmul bronşic	Mecanismele şi manifestările
1. bronhodilatație directă musculotropă, dar de intensitate mai mică ca a adrenomimeticelor	- efectul bronhodilatator corelează cu concentrația plasmatică, îndeosebi la bolnavii cu obstrucție reversibilă. Volumul vital al plămânilor se normalizează, probabil, datorită creşterii rezervelor volumului inspirației şi expirației, determinat de normalizarea sau înlăturarea obstrucției căilor respiratorii; - la bolnavii cu modificări restrictive şi ireversibile s-a constatat micşorarea dispneei fără ameliorarea parametrilor funcționali ai ventilației pulmonare, ce poate fi cauzată de creşterea activității centrului respirator, în timp ce la persoanele sănătoase nu provoacă astfel de efecte; - antagonism cu adenozina.
2. ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari	- cresc reactivitatea centrilor respiratori bulbari la bioxidul de carbon; - stimularea lor contribuie la majorarea minut volumului respirator; - efectul stimulant central poate avea consecințe pozitive în astmul bronşic nocturn prin evitarea somnului profund cu vagotonie, responsabil de crizele de dispnee.
3. stimularea clearanceului mucociliar;	- este atribuită creşterii eliminării secretului mucos din glandele bronşice, sintezei glicoproteinelor mucusului şi accelerării undulațiilor cililor prin intermediul AMPc (diminuării scindării lui).
4. creşterea contractilității diafragmului cu atenuarea senzației de oboseală la respirație	- antagonism cu adenozina.
5. atenuarea senzației de dispnee şi creşterea toleranței la efortul fizic	- prin normalizarea echilibrului gazos al sângelui la bolnavii cu bronhoobstrucție. În cazul hipoxiei creşte afinitatea hemoglobinei la oxigen şi cedarea acestuia țesuturilor cu ameliorarea oxigenării lor.
6. efect antiinflamator la nivelul mucoasei bronşice	- atenuarea reacției bronhiilor la alergeni sau efort fizic, atribuită micşorării acțiunii leucotrienelor (LTD_4) asupra receptorilor specifici şi blocării eliberării substanțelor proinflamatorii din mastocite de către adenozină; - diminuarea în astmul alergic a obstrucției tardive, răspunsului la histamină şi a migrării eozinofilelor induse de alergeni; - micşorarea numărului limfocitelor-T activate din mucoasa bronşică în astmul cronic sever, precum şi a neutrofilelor şi leucotrienelor (LTB4), eliberate din mastocite în timpul nopții cu ameliorarea funcției pulmonare.
7. ameliorarea circulației şi creşterea capacității de efort	- dilatarea arterelor pulmonare (datorită blocării fosfodiesterazelor tip III şi IV);

Alte efecte ale metilxantinelor	Mecanismele şi manifestările
I. Efecte hemodinamice: 1) creşterea contractilităţii miocardului; 2) micşorarea presarcinii şi presiunii de umplere; 3) efect cronotrop pozitiv; 4) vasodilataţie periferică; 5) pot reduce vâscozitatea sângelui.	a) Efectul inotrop pozitiv poate fi: - direct (posibil prin inhibarea fosfodiesterazei). - indirect, cauzat de eliberarea catecolaminelor şi majorarea concentrației calciului în cardiomiocite. - acesta se manifestă momentan la administrarea intravenoasă şi durează circa 30-45 min. b) Creşterea contractilităţii ventriculului stâng şi vasodilataţia uşoară va contribui la micşorarea presiunii arteriale, preponderent a celei diastolice. c) La creşterea concentrațiilor plasmatice, mai evidente sunt efectele cronotrop şi dromotrop pozitive, care pot fi responsabile de apariţia aritmiilor cardiace. d) La bolnavii cu maladii obstructive, cu hipertensiune pulmonară se constată micşorarea presiunii în artera pulmonară, datorită reducerii rezistenţei vasculare, ce contribuie la diminuarea nivelului bioxidului de carbon în sânge şi creşterea asigurării cu oxigen. Aceste efecte în asociere cu cel diuretic, argumentează elecţia metilxantinelor la bolnavii cu astm bronşic şi cardiac. e) Efectul final asupra sistemului cardiovascular va fi determinat de condiţiile clinice, timpul administrării şi dozele preparatului, precum şi de acţiunea directă şi/sau inidrectă asupra vaselor şi cordului, eliberarea catecolaminelor şi participarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.
.II. SNC – efect psihostimulator	- stimularea psihomotorie poate permite evitarea somnului profund cu vagotonie favorizantă pentru criza de dispnee.
III. Tubul digestiv – stimulează secreția sucului gastric şi enzimelor digestive	- stimulează secreţia de acid clorhidric şi enzime digestive (majorarea concentraţiei de AMPc sau a secreţiei de gastrină); - teofilina poate micşora tonusul intestinului subţire şi gros, relaxa sfincterul inferior al esofagului cu favorizarea refluxului gastric.
IV. Rinichii – efect diuretic slab prin creşterea filtrației şi micşorarea reabsorbției Na^+	- manifestă efect diuretic slab (mai minor decât al tiazidelor), prin acţiunile cardiostimulatoare şi vasodilatatoare, cu creşterea filtraţiei, volumului urinei şi excreţiei apei şi electroliţilor; - la concentraţii terapeutice poate diminua tonusul musculaturii netede, cu atonie tranzitorie a vezicii urinare şi ureterelor.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE METILXANTINELOR

Indicațiile	***Contraindicațiile și precauțiile***	***Reacțiile adverse***
A. <u>În astmul bronşic</u> - preparatele pentru administrare orală – pentru profilaxia (tratamentul) de durată a crizelor, atunci când acestea nu pot fi controlate prin β-AM, glucocorticoizi, cromoglicat disodic; - preparatele pentru administrare intravenoasă: a) crizele astmatice grave ce nu cedează la adrenomimetice şi glucocorticoizi i/v; b) starea de rău astmatic, care de asemenea nu cedează la adrenomimetice şi glucocorticoizi i/v. **B. <u>Alte indicații</u>** - ca stimulator al respirației (de tip Cein-Stokes); - apnoe la nou-născuții prematuri; - edem pulmonar acut; - migrenă; - tratamentul complex al dereglărilor circulației cerebrale; - tratamentul complex al insuficienței cardiace, edemelor de origine cardiacă şi renală.	**A. <u>Contraindicațiile</u>** – sensibilitate la metilxantine; – tahicardie, tahicardie paroxistică; – extrasistolie ventriculară frecventă; – hipotensiune arterială marcată; – infarct acut de miocard; – epilepsie; – boala ulceroasă. **B. <u>Precauții</u>** – hipo- sau hipertensiune arterială; – afecțiuni cardiace; – afecțiuni hepatice; – hipertiroidism; – la vârstnici; – la copii mici.	**A. <u>La concentrații serice de 15-20 μg/ml</u>** - anorexie, greață, vomă, gastralgii (datorită acțiunii iritante şi centrale); - senzații de palpității; - tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn. **B. <u>La concentrații 20-35 μg/ml</u>** - tahicardie marcată, tahiaritmii; - hiperventilație; - gastralgii, activarea ulcerului; - insomnie, nelinişte, cefalee, excitație; - greață, vomă; - accese de convulsii. **C. <u>La concentrații peste 35 μg/ml</u>** - simptome de hipoxie a creierului; - inhibiție; - convulsii; - aritmii cardiace; - insuficiență cardio-pulmonară; - hiperglicemie.

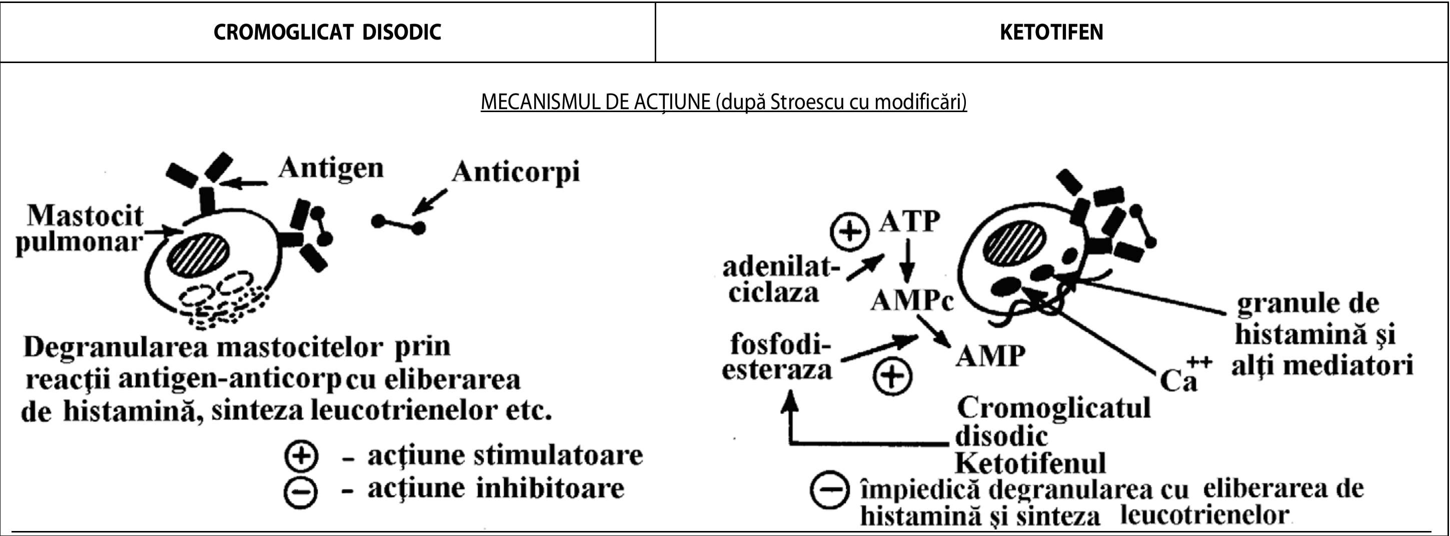
INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR CA BRONHODILATATOARE

Sunt medicamente eficace profilactic în astmul bronțic, îndeosebi în cel extrinsec (alergic, atopic), prin împiedicarea eliberării şi/sau producerii de mediatori chimici ai procesului inflamator (histamină, leucotriene etc.) de către mastocite şi alte celule implicate în inflamația mucoasei bronşice. Din această grupă fac parte: cromoglicat de sodiu (intal etc.), ketotifen, nedocromil (tailed etc.) şi preparatele mai rar folosite – amlexanox, lodoxamida, pemirolast, reprinast.

MECANISMUL DE ACȚIUNE

CROMOGLICAT DISODIC	KETOTIFEN

MECANISMUL DE ACȚIUNE (după Stroescu cu modificări)



FARMACODINAMIA INHIBITOARELOR DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Parametrii	***Caracterizarea***
Mecanismul de acțiune	- Inhibă fosfodiesteraza, cu acumularea de AMPc → la micşorarea influxului ionilor de calciu în celulă sau stimularea efluxului lor din celulă sau depozitarea în depouri intracelulare, cu reducerea activității funcționale a celulelor-țintă. → la diminuarea eliberării histaminei şi, probabil, a leucotrienelor din mastocite şi celulele participante la inflamație; - preparatele pot influența reactivitatea bronşică, indiferent de acțiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiți factori chimici, efort fizic etc; - inhibitrorii degranulării mastocitelor pot inhiba unele efecte ale factorului de agregare plachetară (FAP) → care poate contribui la acumularea eozinofilelor în plămâni şi provoca bronhospasm; - preparatele pot micşora permeabilitatea vaselor mucoasei şi diminua accesul alergenului şi stimulilor nespecifici către musculatura netedă şi terminațiunile nervoase.
Eficacitatea terapeutică	- cromoglicatul disodic, administrat cu 1-2 ore înaintea acțiunii alergenului, preîntâmpină declanşarea accesului de astm bronşic, precum şi împiedică crizele produse de efort, frig şi substanțe iritante; - administrarea sistematică la bolnavii cu astm uşor sau moderat ameliorează funcția pulmonară, evită crizele de dispnee, provocate de expunerea la antigen şi crizele la efort; - preparatele micşorează frecvența şi intensitatea acceselor de astm, diminuează hiperreactivitatea bronşică (de regulă, după 2-3 luni) şi pot reduce necesitatea în adrenomimetice şi uneori dozele de glucocorticoizi; - eficacitatea inhibitorilor degranulării mastocitelor este ceva mai slabă ca la glucocortiocizii inhalatori, iar în asociere cu aceştia, nu realizează un efect mai mare decât glucocorticoidul singur. - nu pot substitui corticosteroizii pentru controlul astmului bronşic; - preparatele inhibă eliberarea de histamină din mastocite şi formarea excesivă de leucotriene de către leucocite, mastocite şi epiteliul traheal, indusă de IgE în astmul alergic; - în sânge nu se mai depistează factorul chimiotactic al neutrofilelor – marker al activității mastocitelor; - cromoglicatul are specificitate de organ cu influențarea asupra mastocitelor pulmonare, fără să acționeze asupra celor din piele; - eficacitatea deplină necesită, de regulă, 3-4 săptămâni de tratament.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE INHIBITORILOR DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Parametrii	***Caracterizarea***
Indicațiile	-astmul extrinsec sau alergic (atopic), îndeosebi la copii şi pacienții de vârstă tânără; -bronşita cronică obstructivă; -astmul bronşic la efort fizic; -rinita alergică; -conjunctivita şi keratita alergică; -alergia alimentară; -mastocitoza sistemică şi tulburările gastro-intestinale.
Regimul de dozare	Cromoglicatul disodic se administrează inhalator sub formă de suspensie, aerosol sau soluție în doze de 2.5 mg de 4 ori/zi. Capsulele ce conțin pulbere a câte 20 mg se inhalează prin inhalatoare speciale căte 20 mg de 4 ori/zi, iar la necesitate de 6-8 ori/zi. În rinita alergică se foloseşte aerosolul nazal sub formă de soluții, în doze de 2,5-5 mg de 4 ori/zi. În oftalmologie se utilizează preparatul sub formă de picături, soluție 2%, de 4 ori/zi în fiecare sac conjunctival. Ketotifenul se indică intern, câte 1mg dimineața şi seara sau 2 mg capsule retard seara. Dacă apare efectul sedativ marcat, doza inițială se micşorează de 2 ori. Uneori pot fi necesare doze de 4 mg/zi în 2 prize. La copii între 6 luni şi 3 ani se foloseşte ketotifenul sub formă de sirop a câte 0,25 ml/kg (0,05 mg) dimineața şi seara, iar la cei peste 3 ani – câte 5 ml sirop sau un comprimat de 2 ori/zi. Nedocromilul se foloseşte inhalator, câte 4 mg de 4 ori/zi, cu reducerea dozelor până la o priză pe zi. Preparatul sub formă de aerosol nazal 1% se utilizează în rinite alergice.
Contraindicațiile şi precauțiile	Inhibitorii degranulării mastocitelor sunt contraindicați în: - status astmatic; - hipersensibilitate la preparat; Sunt folosite cu precauție: - în timpul gravidității şi lactației; - la copii până la 5 ani (forma inhalatorie); - e necesară respectarea strictă a regimului de dozare.
Reacțiile adverse	**Cromoglicat disodic:** - simptome de iritare a căilor respiratorii cu tuse, bronhospasm (se înlătură prin beta-adrenomimetice); - greață, gust neplăcut; - artralgii; - reacții alergice (urticarie, rar reacții anafilactice sau anafilactoide); - infiltrație pulmonară cu eozinofile; - dizurie. **Ketotifen:** - mai frecvent la începutul tratamentului, prezintă; sedare, somnolență; xerostomie; greață, anorexie, epigastralgii, constipație; - rareori amețeli; - ocazional – creştere în greutate. **Nedocromil:** - cefalee, greață, gust amar, discomfort abdominal, care sunt minore şi tranzitorii.

FARMACOCINETICA INHIBITORILOR DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Preparatul	***Caracterizarea proceselor farmacocinetice***
Cromoglicat disodic	-se absoarbe circa 1-3 % din tubul digestiv; -după administrarea inhalatorie se absoarbe uşor din plămâni; -la locul de acțiune ajunge circa 10% din doza inhalată, iar 90% se precipită în trahee, bronhiile mari şi orofaringe cu eliminarea ulterioară prin respirație sau fiind înghițit şi eliminat ulterior prin scaun. -concentrația maximă în ser se atinge peste 5-10 min.; -circa 63% se cuplează cu proteinele; -efectul maxim se constată peste 2 ore cu o durată de 4-6 ore; -preparatul absorbit se elimină sub formă neschimbată prin bilă şi urină.
Ketotifen	- se absoarbe practic complet din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de circa 50%, datorită efectului primului pasaj hepatic; - concentrația maximă se atinge peste 2-4 ore; - circa 75% se cuplează cu proteinele plasmatice; - preparatul se determină în lapte; - se metabolizează totalmente în ficat, iar la copii (peste 3 ani) metabolizarea este identică cu cea la adulți din care considerente dozele sunt practic similare; - perioada de înjumătățire a primei faze constituie 3-5 ore, iar celei de a doua – 21 ore.
Nedocromil	- are o biodisponibilitate de 10% la administrarea inhalatorie; - în circulația sistemică ajunge circa 5% după absorbția din pulmoni şi 2-3% din tubul digestiv; - concentrația maximă în ser se constată peste câteva minute; - aproximativ 89% din preparat se cuplează cu proteinele plasmatice; - nedocromilul absorbit nu se supune metabolismului şi se elimină 70% prin urină şi 30 % prin scaun; - T0,5 constituie 90 min.

FARMACODINAMIA GLUCOCORTICOIZILOR CA ANTIASMATICE

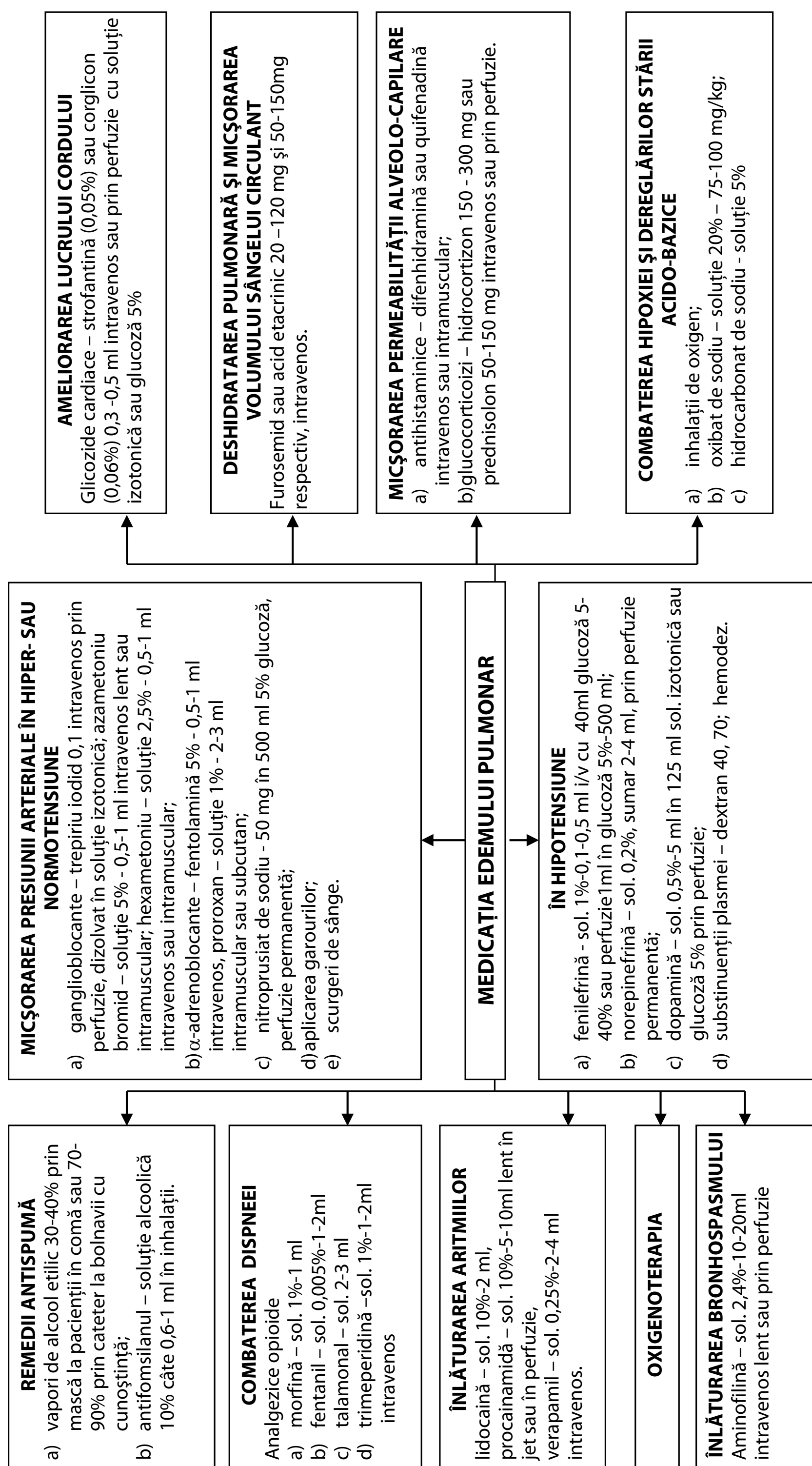
Beneficiul terapeutic	***Particularitățile modului de administrare***			
	intravenoasă	***intramusculară***	***orală***	***inhalatorie***
– efectul antiinflamator; – antagonizarea acțiunii anticorticoizilor proinflamatorii pe receptorii specifici; – efectul antialergic față de reacțiile de tip imediat şi întârziat; – favorizarea bronhodilatației β_2-adrenergice; – ameliorarea transportului mucociliar.	1. se folosesc doze mari de: - hidrocortizon hemisuccinat; - prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat; - metilprednisolon hemisuccinat; - dexametazonă fosfat. 2. se indică în crize grave sau status astmatic: - durata administrării 24-72 ore; - efectul se relevă peste 1-3 ore, maxim – 6 -12 ore; - practic nu provoacă efecte adverse caracteristice glucocorticoizilor sistemici.	– se folosesc metilprednisolonul acetat, triamcinolona acetonid, prednisolonul acetat; – se indică în agravarea bolii sau la bolnavii care necesită tratament cortizonic oral; – se administrează pe o perioadă de la câteva săptămâni până la 3 luni; – formează la injectarea i/m un depo cu eliberare lentă; – reacțiile adverse sistemice sunt cele caracteristice glucocorticoizilor;	– se prescriu mai frecvent prednisolonul, metilprednisolonul, triamcinolona; – se indică în astmul bronşic refractar la bronhodilatatoare, glucocorticoizii în aerosol, cromoglicatul disodic; – efectul se instalează pe o perioadă de la câteva săptămâni şi mai mult sau chiar permanent; – reacțiile adverse sistemice tipice glucocorticoizilor	1. se folosesc: - beclometazona dipropionat; - beclometazona fosfat sodică; - budesonida; - flunisolida; - fluticazona; 2. se indică pentru tratamentul de fond şi profilaxia crizelor; 3. durata de utilizare depinde de forma şi evoluția maladiei; 4. efectul se instalează la 5-7 zile; 5. în dozele recomandate efectele sistemice practic sunt absente.

PARTICULARITĂȚILE GLUCOCORTICOIZILOR INHALATORI

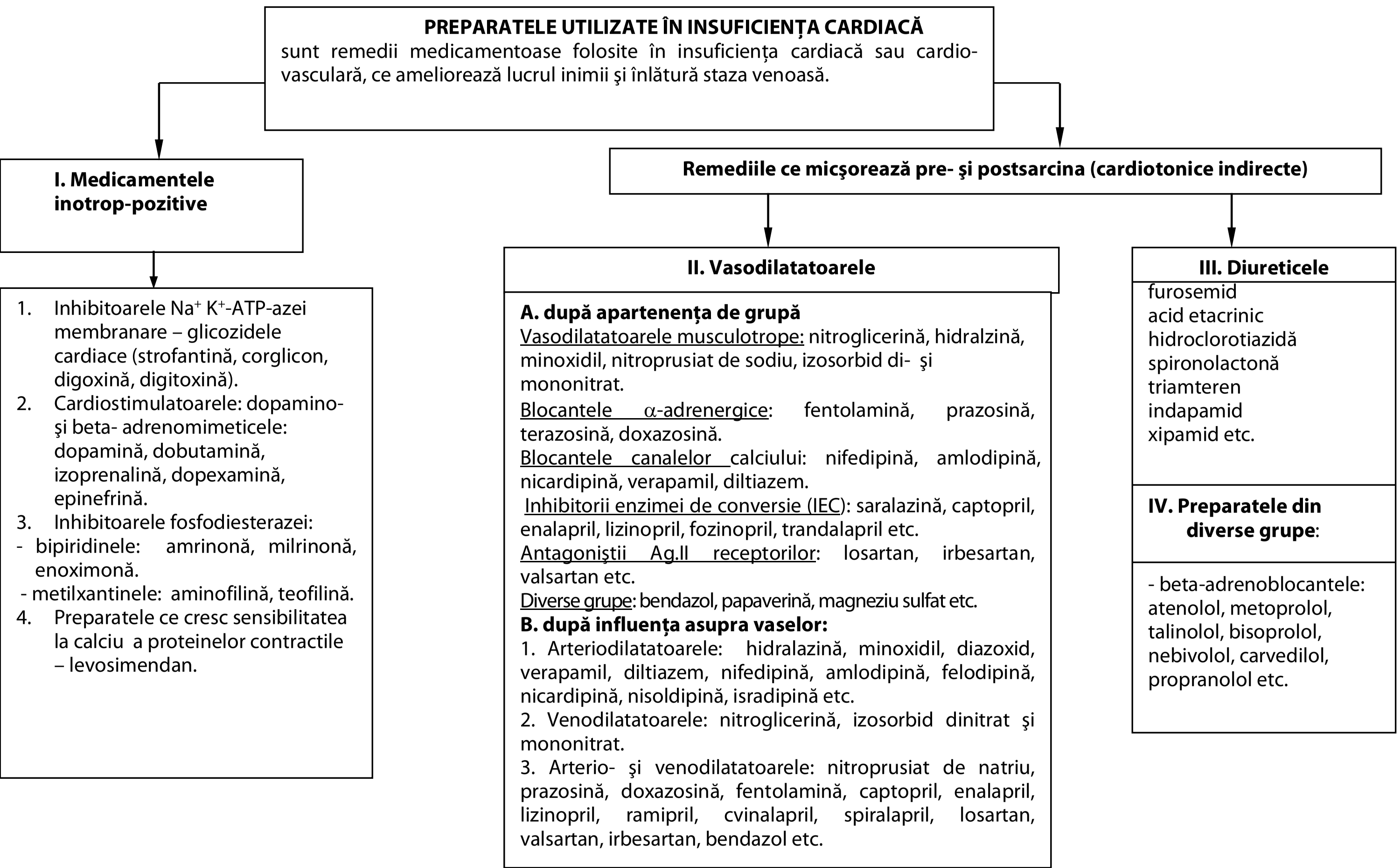
Farmacocinetica	***Reacțiile adverse***
- betametazona şi dexametazona se absorb intens din plămâni şi pot provoca efecte sistemice; - triamcinolona acetonid, beclometazona dipropionat, budesonida, flunisolida şi fluticazona sunt activi la administrare inhalatorie, dar ulterior sau se absorb slab sub formă activă, sau după absorbție se supun rapid metabolizării; - la inhalație doar 10-20% din doză ating plămânii (dacă procedura se efectuează corect). Cealaltă parte se fixează pe mucoasa cavități bucale sau căile respiratorii superioare, se înghite sau se elimină prin expirație; - după înghițire se absorb, apoi se metabolizează în ficat (o mare parte la primul pasaj), metaboliții fiind neactivi sau slab activi. - se elimină: a) prin scaun-60% metaboliți ai beclametazonei şi 10% ai budesonidei; b) prin urină-15% metaboliți ai beclometazonei şi 70% ai budesonidei; - peste 30 min. de la inhalare în sânge se determină 50% din doza de beclometazonă şi 20% de budesonidă.	- candidoză orofaringiană, care este, de regulă, minoră (5-20%) şi poate fi evitată prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului înainte de mese. La necesitate, se fac gargarisme cu nistatină; - răguşeală trecătoare, care uneori trebuie luată în considerație la pacienții cu profesiile respective (profesori, cântăreți etc.); - uneori – alergie a pielii, pleoapelor, nasului, care se poate preîntâmpina prin spălarea după inhalații; - la utilizarea îndelungată se pot acutiza gastritele. - pot fi senzații de usturime, iritarea mucoasei cavității bucale, faringelui; - uneori se poate constata bronhospasm paradoxal; - la doze majore (peste 2mg/zi)- inhibiția cortico-suprarenalelor.

ANTILEUCOTRIENELE CA BRONHODILATATOARE

Parametrii	***Caracterizarea farmacologică***
Clasificarea	a) Inhibitorii 5-lipooxigenazei – zileuton b) Antagoniştii receptorilor LTD_4- zafirlucast, montelucast, tomelucast, ibudilast.
Efectul antiastmatic	- blochează bronhoconstricţia atât în faza imediată, cât şi tardivă; - inhibă bronhospasmul indus de efort, aerul rece şi salicilaţi, precum şi întrerup mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronşic cu reducerea infiltratului eozinofilic şi neutrofilic; - influenţează migrarea eozinofilelor cu micşorarea acestora în sângele periferic; - reduc efectele inflamaţiei la nivelul muşchilor netezi bronşici cu diminuarea hipertrofiei lor; - posedă capacitatea de a micşora hipertrofia glandulară cu diminuarea secreţiei de mucus şi a obstrucţiei bronşice. **Eficacitatea antileucotrienelor poate fi stabilită prin:** - parametrii clinici (frecvenţa crizelor, necesarul în beta-adrenomimetice, corticosteroizi inhalatori sau sistemici, frecvenţa simptomelor nocturne, capacitatea de activitate fizică); - parametrii funcţionali (FEV1, testarea hiperreactivităţii bronşice); indicatorii biochimici ai inflamaţiei (oxidul nitric exholat, proteina eozinofilică cationică serică); - datele de microscopie obţinute bronhoscopic din lavajul bronşic şi biopsia mucoasei bronşice.
Indicațiile	Antileucotrienele sunt indicate în tratamentul astmului cronic la adulţi şi la copii peste 6 ani: 1) terapie de I linie în astm persistent cu următoarele condiţii: - pacienţi cu astm uşor sau moderat, ce nu au răspuns la cromoglicat disodic, nedocromil sau corticoizi inhalatori (ca unică medicaţie); - pacienţi cu astm moderat sau sever ce prezintă efecte secundare la doze mari de corticosteroizi inhalatori (ca terapie adjuvantă); - pacienţi ce nu cooperează la tratament inhalator; pacienţi care, în ciuda dozelor mari de corticoizi inhalatori, nu sunt suficient controlaţi şi/sau nu tolerează preparate de teofilină sau bronhodilatatoare cu acţiune lungă; 2) astmul indus de acidul acetilsalicilic şi cel de efort, dacă nu este răspuns la cromoglicat şi beta-adrenomimetice.
Particularitățile farmacologice	**Antileucotrienele sunt prioritare faţă de glucocorticoizii inhalatori prin:** a) comoditatea de administrare (per os o dată pe zi); b) îmbunătăţirea simptomelor; c) ameliorarea funcţiei ventilatorii; d) reacţii adverse minore. **Preparatele respective sunt responsabile de următoarele efecte benefice (mai inferioare corticosteroizilor inhalatorii):** a) ameliorarea hiperreactivităţii bronşice nespecifice; b) reducerea inflamaţiei mucoasei bronşice; c) scăderea ratei exacerbărilor; d) îmbunătăţirea prognosticului pe termen lung.


MEDICAȚIA EDEMULUI PULMONAR
MICŞORAREA PRESIUNII ARTERIALE ÎN HIPER- SAU NORMOTENSIUNE
a) ganglioblocante – trepiriu iodid 0,1 intravenos prin perfuzie, dizolvat în soluție izotonică; azametoniu bromid – soluție 5% - 0,5-1 ml intravenos lent sau intramuscular; hexametoniu – soluție 2,5% - 0,5-1 ml intravenos sau intramuscular;
b) α-adrenoblocante – fentolamină 5% - 0,5-1 ml intravenos, proroxan – soluție 1% - 2-3 ml intramuscular sau subcutan;
c) nitroprusiat de sodiu - 50 mg în 500 ml 5% glucoză, perfuzie permanentă;
d) aplicarea garourilor;
e) scurgeri de sânge.
ÎN HIPOTENSIUNE
a) fenilefrină - sol. 1%-0,1-0,5 ml i/v cu 40ml glucoză 5-40% sau perfuzie1ml în glucoză 5%-500 ml;
b) norepinefrină – sol. 0,2%, sumar 2-4 ml, prin perfuzie permanentă;
c) dopamină – sol. 0,5%-5 ml în 125 ml sol. izotonică sau glucoză 5% prin perfuzie;
d) substinuenții plasmei – dextran 40, 70; hemodez.
AMELIORAREA LUCRULUI CORDULUI
Glicozide cardiace – strofantină (0,05%) sau corglicon (0,06%) 0,3 -0,5 ml intravenos sau prin perfuzie cu soluție izotonică sau glucoză 5%
DESHIDRATAREA PULMONARĂ ŞI MICŞORAREA VOLUMULUI SÂNGELUI CIRCULANT
Furosemid sau acid etacrinic 20 –120 mg şi 50-150mg respectiv, intravenos.
MICŞORAREA PERMEABILITĂȚII ALVEOLO-CAPILARE
a) antihistaminice – difenhidramină sau quifenadină intravenos sau intramuscular;
b) glucocorticoizi – hidrocortizon 150 - 300 mg sau prednisolon 50-150 mg intravenos sau prin perfuzie.
COMBATEREA HIPOXIEI ŞI DEREGLĂRILOR STĂRII ACIDO-BAZICE
a) inhalații de oxigen;
b) oxibat de sodiu – soluție 20% – 75-100 mg/kg;
c) hidrocarbonat de sodiu - soluție 5%
REMEDII ANTISPUMĂ
a) vapori de alcool etilic 30-40% prin mască la pacienții în comă sau 70-90% prin cateter la bolnavii cu cunoştință;
b) antifomsilanul – soluție alcoolică 10% câte 0,6-1 ml în inhalații.
COMBATEREA DISPNEEI
Analgezice opioide
a) morfină – sol. 1%-1 ml
b) fentanil – sol. 0,005%-1-2ml
c) talamonal – sol. 2-3 ml
d) trimeperidină –sol. 1%-1-2ml intravenos
ÎNLĂTURAREA ARITMIILOR
lidocaină – sol. 10%-2 ml,
procainamidă – sol. 10%-5-10ml lent în jet sau în perfuzie,
verapamil – sol. 0,25%-2-4 ml intravenos.
OXIGENOTERAPIA
ÎNLĂTURAREA BRONHOSPASMULUI
Aminofilină – sol. 2,4%-10-20ml intravenos lent sau prin perfuzie

PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR



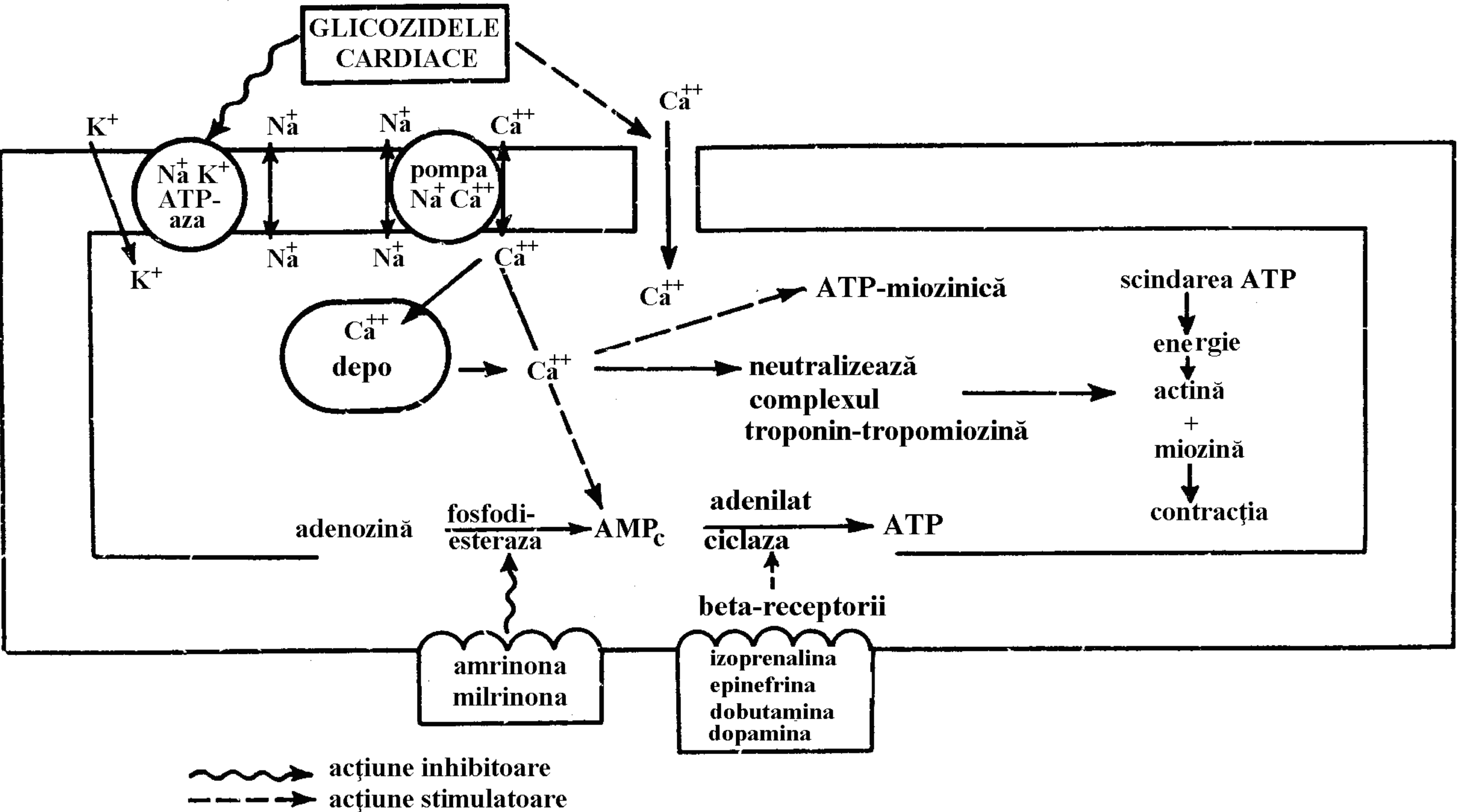
CLASIFICAREA GLICOZIDELOR CARDIACE (GC)

Glicozidele cardiace	*După durata acțiunii*	*După capacitatea de cumulare*	*După solubilitate*
Strofantină **Corglicon**	scurtă (latența 7-10 min., durata 4-6 ore)	mică (+)	hidrosolubile
Digoxină **β-metildigoxină** **Lanatozida C**	medie (latența 15-30 min. i/v, 4-6 ore intern, durata 10-12 ore)	medie (++)	lipofilitate medie
Digitoxină **Acetildigitoxină**	lungă (latența 8-12 ore, durata 2-3 zile)	mare (++++)	lipofilitate înaltă

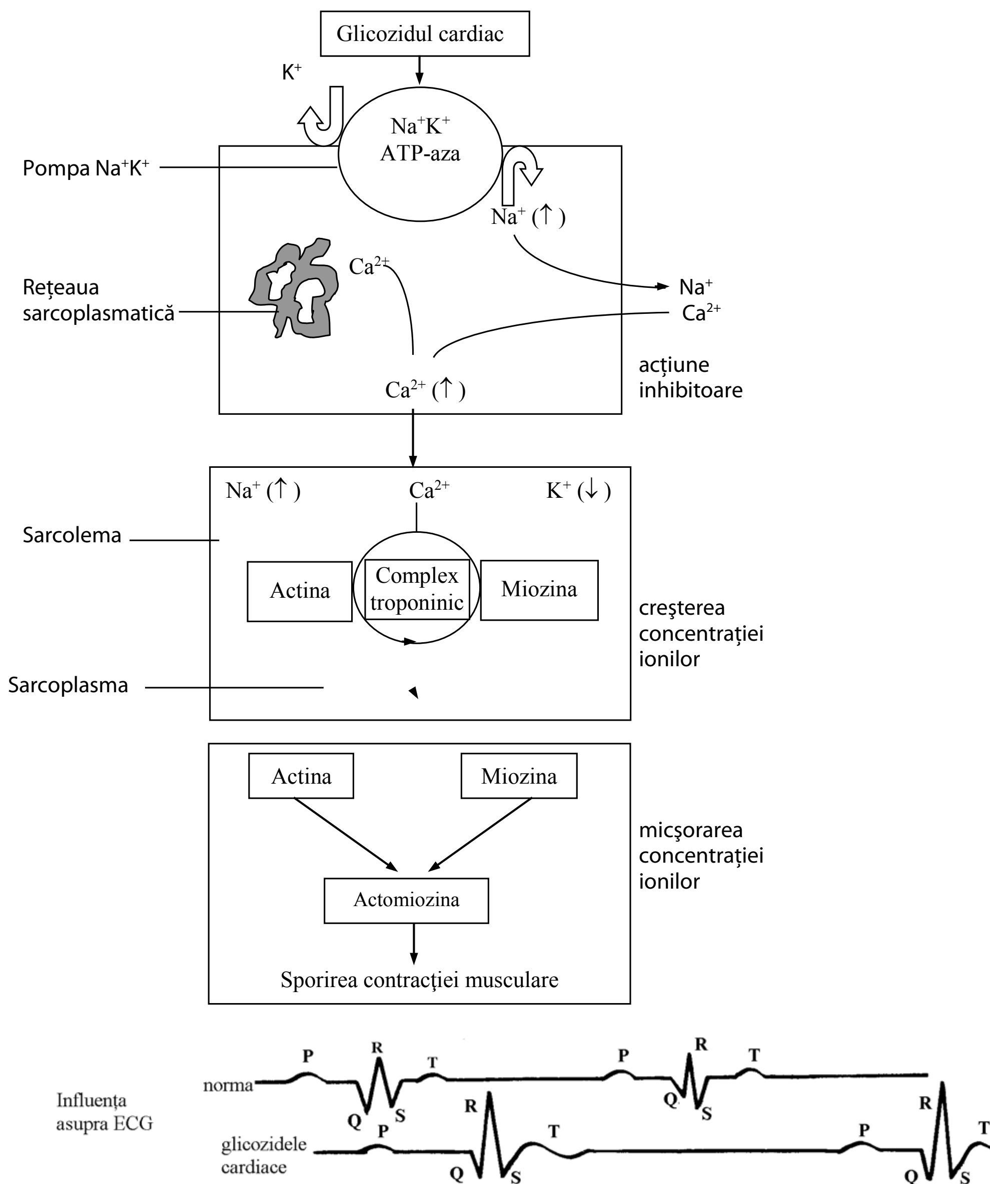
CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A GLICOZIDELOR CARDIACE

Preparatul	*Viteza de dezvoltare a efectului*	*Durata de acțiune*	*Încetinirea definitivă a acțiunii*	*Capacitatea de acumulare*	*Modul de administrare*	*Indicații pentru administrare*
Digitoxina **Acetildigitoxina**	peste 8–12ore	lungă 2–3 zile	14–21 zile	înaltă	intern	insuficiența cardiacă cronică
Digoxina **Metildigoxina** **Lanatozida**	4 – 6 ore	medie 10–12 ore	2–6 zile	tendință spre cumulare	intern intravenos	insuficiența cardiacă acută şi cronică
Strofantina **Corglicon**	7–10 min. (i/v)	scurtă 4 – 6 ore	2–3 zile	slabă	intravenos	insuficiența cardiacă acută

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL REMEDIILOR INOTROP-POZITIVE



MECANISMUL PRESUPUS AL ACȚIUNII CARDIOTONICE A GLICOZIDELOR CARDIACE (ETAPELE)



1) QRS – se micşorează durata în timp – efectul inotrop-pozitiv
2) R – creşte amplituda
3) P – P sau R – R – creşte durata intervalului – efect cronotrop negativ
4) P – Q – creşte durata intervalului – efect dromotrop negativ
5) T – P – creşte durata intervalului – acțiune diastolică
6) ST – segmentul mai jos de izolinie, creşte lent
7) T – unda bifazică, negativă sau de mică amplitudă

FARMACODINAMIA GLICOZIDELOR CARDIACE

Efectul	*Manifestările și mecanismele efectului*	*Beneficiul terapeutic*
1	**2**	**3**
Efectul inotrop-pozitiv	- se manifestă la nivelul întregului miocard contractil, fiind evident îndeosebi pentru ventriculul stâng; - ↑ forța și viteza de contracție; - ↓durata contracției izovolumetrice și a ejecției ventriculare; - ↑ timpul de umplere diastolică; - inima se golește mai bine; - ↓presiunea și volumul telediastolic. Acestea din urmă, de rând cu ↑tonusului miocardului; →↓diametrilor inimii și necesității în oxigen; - acțiunea inotrop-pozitivă este proporțională cu doza. În unele cazuri, efectul inotrop-pozitiv al GC poate fi chiar contraindicat: **A. În stenoza subaortală** - cauza dereglărilor hemodinamicii sistemice este obstrucția expulzării sângelui din ventriculul stâng; - utilizarea GC duce la apariția obstrucției mai precoce, ce determină și mai mult micșorarea volumului sistolic. **B. În stenoza mitrală pronunțată cu FCC normală sau bradicardie** - insuficiența cardiacă se dezvoltă datorită ↓ umplerii diastolice a ventriculului stâng. - GC ↑ contractilitatea ventriculului drept, ce duce la o creștere și mai mare a presiunii în artera pulmonară din care cauză, la acești bolnavi, se indică numai în caz de insuficiență a ventriculului drept sau în fluterul atrial forma tahisistolică cu deficit de puls.	- sistola devine mai puternică și mai scurtă - beneficiul hemodinamic este evident în insuficiența cardiacă. - stimularea miocardică este condiționată de existența unei rezerve contractile, ceea ce explică eficacitatea slabă, când o bună parte din fibrele miocardice sunt alterate prin ischemie (în prezența bolii coronariene) sau în faza terminală a insuficienței cardiace. - consecințele acțiunii inotrop-pozitive pot fi grupate în: **A. Efecte anterograde**: - ameliorarea circulației periferice și a oxigenării țesuturilor; - creșterea fluxului renal și a diurezei; - scăderea volemiei. **B. Efecte retrograde**: - diminuarea stazei pulmonare cu ameliorarea hemodinamicii; - micșorarea dispneei și creșterea capacității vitale; - înlăturarea stazei hepatice și a hepatomegaliei; - scăderea presiunii venoase; - micșorarea edemelor și masei corporale. Manifestările ECG: - ↓ durata complexului QRS; - ↑ amplituda undei R.
Efectul tonotrop-pozitiv	- ↑ tonusului miocardului; - este determinat de acțiunea inotrop-pozitivă.	- este mai manifest în dilatarea tonogenă a miocardului; - se vor micșora dimensiunile cordului (percutor și radiologic); - se va ameliora hemodinamica intra-cardiacă și fluxul coronarian.

1	2	3
Efectul cronotrop - negativ	- se manifestă prin bradicardie; - pentru dozele terapeutice efectul este de natură parasimpatică, fiind mult atenuat prin administrarea de atropină şi lipsind la bolnavii cu transplant de inimă; - ↓ FCC este cauzată de: a) reflexul cardio-cardiac, datorită excitării terminațiunilor nervilor senzitivi cu ↑tonusului vagusului; b) reflexul de pe mecano- sau baroreceptorii zonei sinoaortale datorită ↑ VS şi presiunii în aortă cu ↑ tonusului vagusului; Acțiunea cronotrop-negativă a GC nu se va manifesta în situațiile clinice însoțite de creşterea tonusului simpatic şi reducerea celui parasimpatic (febră, tireotoxicoză), dar fără insuficiență cardiacă.	- ↑ durata diastolei; - ↓ mecanismele simpatice compensatorii ce devin neeficiente în insuficiența cardiacă; - ↓ necesitatea în oxigen a cordului. Se manifestă prin: - ↑ intervalului R-R sau P-P; - ↑ intervalului T-P.
Efectul dromotrop - negativ	Micşorarea conductibilității, îndeosebi prin nodul AV: - încetinirea conducerii şi sporirea funcției de frână a nodului AV; - la acest nivel, potențialul de acțiune se dezvoltă mai lent, are o amplitudine mai mică şi o durată mai mare; - perioada refractară este prelungită. Mecanismul acestui efect se datorează sporirii influenței vagale şi interesării directe a nodului. Acțiunea dromotrop-negativă este nefavorabilă în: - blocul AV avansat, când conducerea atrioventriculară se poate încetini şi mai mult, provocând accese Morgan-Adams-Stokes; - sindromul WPW, unde GC contribuie la transmiterea impulsului prin calea accesorie de conducere, provocând declanşarea tahicardiei paroxistice.	Efectele menționate mai sus contribuie la: - ameliorarea hemodinamicii intracardiace şi sistemice prin reducerea frecvenței contracției ventriculelor şi printr-un debit cardiac corespunzător. Efectul dromotrop -negativ este util în: - fluter atrial, fibrilație atrială; - insuficiență cardiacă însoțită de fibrilație atrială; - tahiaritmii, tahicardii paroxistice supraventriculare. Se va manifesta pe ECG prin: - ↑ intervalului P-Q.
Efectul batmotrop pozitiv	- la nivelul atriului, dozele terapeutice provoacă o scădere a duratei potențialului de acțiune şi a perioadei refractare efective, cu mărirea frecvenței la care fibrele atriale pot fi excitate; - această acțiune indirectă, mediată de acetilcolină, explică de ce digitalicele pot creşte frecvența descărcărilor atriale în fibrilația sau fluterul atrial.	- este, de regulă, nedorit şi se manifestă prin favorizarea automatismului ectopic; - în condițiile unui miocard bolnav, hiperexcitabil, cu un potențial de repaus redus şi care se depolarizează spontan în diastolă, digitalicele sunt capabile, uneori, să corecteze starea patologică, refăcând polarizarea, îmbunătățind potențialul de acțiune şi conducerea, diminuând automatismul; - la nivelul miocardului ventricular, dozele terapeutice pot provoca o uşoară scădere a perioadei refractare efective; - dozele toxice sunt capabile să genereze aritmii ectopice atriale sau ventriculare, prin grăbirea depolarizării spontane diastolice sau prin postdepolarizare tardivă. Această acțiune se exercită direct asupra miocardului.

ACȚIUNEA GC ASUPRA CORDULUI ŞI HEMODINAMICII

Inima normală		*Insuficiența cardiacă*	
Acțiunile	**Modificările hemodinamice**	**Acțiunile**	**Modificările hemodinamice**
- stimularea contracției cardiace; - arterioloconstricție; - venoconstricție sistemică; - venoconstricție hepatică; - stimulare vagală.	- nu influențează sau micşorează debitul cardiac; - creşte PA; - stază venoasă; - stază venoasă portală; - bradicardie.	- stimularea contracției cardiace; - arteriolodilatație; - venodilatație sistemică; - venodilatație hepatică; - scăderea tonusului simpatic.	- creşterea marcată a debitului cardiac; - scade PA; - micşorarea presiunii venoase sistemice; - scăderea marcată a stazei venoase; - înlăturarea tahicardiei.

EFECTELE GLICOZIDELOR CARDIACE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Parametrii funcției	**În insuficiența cardiacă**	**Efectul glicozidelor cardiace**
Cordul		
Sistola	slabă	puternică şi scurtă
Diastola	micşorată	creşte
Dimensiunile cordului	mărite	se micşorează (normalizează)
Volumul sistolic	micşorat	creşte
Minut-volumul	micşorat	creşte
FCC	tahicardie	se micşorează
Conductibilitatea cordului	mărită	se micşorează
Presiunea telediastolică	mărită	se micşorează
Zgomotele cardiace	atenuate	devin mai sonore
Circulația coronariană	redusă	se normalizează
Metabolismul miocardului	dereglat (anaerob, produse intermediare, lactat etc.)	se ameliorează
Eficacitatea lucrului cordului	redusă	creşte
Hemodinamica sistemică		
Presiunea venoasă	mărită	se normalizează
Presiunea arterială	majorată uneori micşorată	se normalizează
Volumul sângelui circulant	mărit	se normalizează
Rezistența vasculară periferică	mărită	se normalizează
Organe şi sisteme		
Presiunea în artera pulmonară	mărită (pericol de edem pulmonar)	se normalizează
Creierul	simptome de hipoxie, encefalopatie – reducerea fluxului cerebral	se normalizează
Ficatul	mărit (dolor, moale la palpare – stază venoasă)	se normalizează
Intestinul	pertubarea funcțiilor datorită stazei venoase	se normalizează
Rinichii	diminuarea fluxului renal şi filtrației cu oligurie sau anurie	se normalizează
Lichidul extracelular în țesuturi	mărit (stază cu apariția edemelor)	micşorarea edemelor

FARMACOCINETICA GLICOZIDELOR CARDIACE

Parametrii	*Caracterizarea proceselor farmacocinetice*
Absorbția	- absorbția intestinală se face prin difuziune, mai puțin prin transport activ, de aceea ea depinde de lipofilitatea substanței; - biodisponibilitatea digoxinei şi lanatozidei C variază în dependență de aciditatea sucului gastric, motilitatea intestinului, starea mucoasei, asocierea cu alte medicamente. Astfel, se estimează că: a) în hiperaciditate se inactivează o cantitate mai mare de digoxină şi se micşorează biodisponibilitatea; b) în cazul micşorării motilității, biodisponibilitatea este maximă, iar în cazul creşterii peristaltismului, ea se micşorează; c) în insuficiența cardică micşorarea circulaţiei intestinale şi edemul mucoasei, scad considerabil absorbția digoxinei; d) în tubul digestiv GC se pot cupla cu cărbunii activi, antiacidele, mucilaginoasele, care le micşorează biodisponibilitatea.
Distribuția	- se face relativ lent în 4–8 ore; - digitalicele se leagă în proporţii mari în țesuturi; - distribuția în miocard, unde concentrația este de 15-30 ori mai mare ca în plasmă, se face relativ rapid ($T_{0,5}$ la digoxină ≈ o oră); - concentraţii superioare celor plasmatice se creează în musculatura striată (16/1), ficat, rinichi; - GC, practic, nu penetrează în țesutul conjunctiv şi adipos, de aceea concentrația strofantinei şi, mai puţin, a digoxinei în sânge, în condiții similare este mai mare la pacienții cu obezitate. Dozarea digoxinei la obezi se face reieşind din masa ideală. • Volumul aparent de distribuție este mare datorită concentrării tisulare. • În insuficiența renală el devine mai mic. Vd = 400l (6,3 l / kg) la digoxină şi 40l (0,6 l/kg) la digitoxină. • Concentrația plasmatică (Cpl) este importantă în realizarea efectelor terapeutice şi toxice. • Există o corelație aproximativă între Cpl şi efectele terapeutice şi toxice ale digitalicelor. • Cpl terapeutică a digitoxinei este de 10-25 ng/ml, iar Cpl toxică peste 28 ng/ml. • În acelaşi timp Cpl a digoxinei este de 0,8-2 ng/ml, iar cea toxică peste 1,6 ng/ml (mai frecvent > 2,5 ng/ml).
Metabolis-mul	- se petrece în ficat prin: desfacerea succesivă a componentei glucidice până la eliberarea geninei steroidice; - formarea de metaboliți dehidro-reduşi care nu sunt activi; - genina steroidică, apoi se supune epimerizării (grupa oxidril de legătură), urmată de sulfo- şi glucuronoconjugare. Epimerii şi conjugații sunt practic inactivi; - digitoxina, se metabolizează în metaboliți polari. O mică parte (7-10%) se transformă în digoxină prin hidroxilare la carbonul 12 al agliconului sterolic; - digoxina, mai puțin solubilă în lipide, este metabolizată în proporție mică – 25-30%. - strofantina G, având molecula polară, nu este metabolizată, iar strofantina K mai puțin polară ca G este metabolizată în parte.
Eliminarea	- eliminarea renală este principalul mijloc de epurare pentru moleculele puțin liposolubile ale strofantinei, corgliconului. Ea are loc prin filtrare glomerulară şi secreție tubulară; - digitoxina se elimină sub formă neschimbată prin urină aproximativ 32%; - digoxina – 72% după administrare i / v şi 54% – după administrare orală. - Clearance-ul sistemic al digoxinei = 4,5 l/oră; Cl_{renal}-3,5 l/oră (70% din cel total); la digitoxină Cl_s = 0,2 l/oră. - Clearance-ul nerenal include: metabolizarea, secreția biliară, posibil, secreția intestinală şi excreția prin scaun. - Coeficientul de eliminare reprezintă cantitatea de preparat ce se elimină timp de 24 ore din cantitatea totală din organism. Pentru digitoxină el constituie 7 – 10%, digoxină - 20 –35%, strofantină – 60 –70%.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI GLICOZIDELOR CARDIACE

Preparatul	*Absorbția, %*	*Biodisponibilitatea, %*	*Cuplarea cu proteinele, %*	*$T_{1/2}$, ore*	*Acțiunea, ore*		*Eliminarea din organism în 24 ore, %*	*Cumularea*
					debut	max.		
Digitoxina	90-100	90-100	90-97	168-192	2-4	6-12	7 – 10	+ + +
Acetildigitoxina	70-80	90-100	25	24-25	3-4	6-9	20	+ +
Digoxina	40-80	50-80	20-40	30-40	1,5-3	4-6	20 – 35	+ +
Metildigoxina	70-90	50-80	10-20	40-70	1-2,5	3-6	20 – 35	+ +
Lanatozida C	20-60	15-45	20-25	28-36	1,5-3	4-6	50	+
Strofantina	< 5	5	4-5	20-24	2-5min	1,5-3	50 – 70	+

DEPENDENȚA PROPRIETĂȚILOR GLICOZIDELOR CARDIACE DE STRUCTURA LOR

Proprietățile	*Glicozidele cardiace*		
	polare stofantina K, corglicon	**relativ polare digoxină, lanatozida C**	**nepolare digitoxină**
Hidrosolubilitatea	+ +	+ –	– –
Liposolubititatea	– –	+ –	+ +
Absorbția în tractul gastrointestinal	– –	+ –	+ +
Biotransformarea	– –	+ –	+ +
Eliminarea renală neschimbată	+ +	+ –	– –
Calea rațională de administrare	intravenos	intravenos şi intern	intern

INDICAȚIILE ŞI CONTRAINDICAȚIILE GLICOZIDELOR CARDIACE

Indicațiile	*Contraindicațiile şi precauțiile*
GC sunt utilizate preponderent în insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică: - Insuficiența cardiacă congestivă cronică cu fibrilație atrială (sunt importante efectele inotrop-pozitiv, cronotrop-negativ şi dromotrop-negativ); - Insuficiența cardiacă cronică congestivă cu ritm sinusal, gradul III şi IV (cu un efect mai slab în gradul. II); - Fibrilația atrială şi fluterul atrial (este important efectul dromotrop-negativ); - Tahicardia paroxistică atrială sau joncțională ce nu răspunde la sedative şi alte manevre de stimulare vagală; - Insuficiența cardiacă acută cu ritm sinusal (eficacitatea nu a fost riguros confirmată). - Insuficiența cardiacă la persoanele cu boala coronariană (se indică practic numai în cazurile de infarct acut de miocard cu fibrilație atrială sau tahiaritmie supra-ventriculară, ca şi în cazurile de insuficiență cardiacă severă cu ventriculul stâng mult dilatat).	**GC** sunt contraindicate în: - bradicardie, bloc AV parțial sau complet; - pericardită constrictivă sau difuză; - miocardită acută; - cardiopatie hipertrofică; - tahicardie ventriculară; - amiloidoza cordului (boala beri-beri). Cardiotonicele steroidiene trebuie utilizate cu precauție în: - insuficiență cardiacă asociată cu tromboză coronariană; - insuficiență cardiacă asociată cu angină pectorală sau insuficiență cardiopulmonară; - hipokaliemie, hipercalciemie, hipomagneziemie; - insuficiență hepatică; -insuficiență renală; - stenoză mitrală izolată; - stenoză aortală; - insuficiența valvulelor aortale şi mitrale; - la vârstnici; - la nou-născuți şi prematuri; la copii.

PRINCIPIILE DE DOZARE ALE GLICOZIDELOR CARDIACE

Principiul de dozare	*Mecanismele de realizare*
A. Doza de atac sau faza de digitalizare:	doze majore de glicozide cardiace, necesare pentru obținerea concentrației terapeutice în miocard şi efectului terapeutic optimal, cu minimum de reacții adverse.
1. Rapidă – timp de 24 -36 ore	doza de atac se subdivizează în 3 – 4 prize (cu cât mai mult este subdivizată doza, cu atât mai mică este posibilitatea intoxicației); doza de atac se subdivizează:
2. Medie – timp de 3 zile	- în prima zi ½ din doza de atac în 3 – 4 prize; - în a doua zi ¼ din doza de atac + cantitatea ce se elimină în primele 24 ore; - în a treia zi ¼ din doza de atac + cantitatea ce se elimină în a doua zi.
3. Lentă – timp de 5 -7 zile	- doza de atac se subdivizează în prize egale sau cu micşorarea treptată.
B. Doza de întreținere	- doze de glicozide necesare pentru întărirea şi menținerea efectului curativ, care sunt egale cu cantitatea de glicozid, eliminată în 24 ore. - Dî = Da x coeficientul de eliminare (%) sau Dî = 3,58 x Cl_{cr} + 93.
C. principii de utilizare	- rapidă – preferabilă în fibrilație atrială, tahicardie paroxistică, edem pulmonar acut; - medie sau lentă – în situațiile mai puțin urgente de insuficiență cardiacă cronică decompensată; - cu cât mai lent se face digitalizarea, cu atât mai mic este riscul supradozării şi apariției reacțiilor adverse; - actualmente, cel mai frecvent, din glicozidele cardiace se foloseşte digoxina atât parenteral, cât şi enteral prin digitalizara lentă; - aceasta presupune inițierea tratamentului cu doze de întreținere (0,125-0,75 mg), corespunzătoare gradului insuficienței cardiace, cu obținerea saturației în timp de 5 – 7 zile; - timpul necesar obținerii concentrației constante este aproximativ 6 zile (platoul se atinge în 4 timpuri de înjumătățire – 4 × 1,5 zile = 6 zile); - fenomenele de decompensare apar după 4 - 5 zile (peste 3 $T_{0,5}$)de la suspendarea digoxinei la bolnavii deplin digitalizați.

DOZELE GLICOZIDELOR CARDIACE ÎN CONDIȚII CLINICE

Preparatul	*Calea de administrare*	*Doza de atac*		*Dozele de întreținere, Mg*	*Efectul*	
		mg	*ml sol*		*debutul*	*max*
Strofantina K	intravenos	0,5 – 1	1-2ml sol. 0,05%	0,25	5 – 10 min	30 min – 2 ore
		0,5 – 2	2-4ml sol. 0,025%	0,25	10 – 30 min	1 – 2 ore
Digoxina	per os i/v	1 – 2,5 0,5 – 2	2-8 ml sol. 0,25%	0,125 – 0,75	1 – 2 ore	4 – 8 ore
Metildigoxina	intravenos	1,2 – 1,5		0,2	10 – 20 min	1,5 – 3 ore
Digitoxina	per os	0,8 – 1,5		0,05 – 0,2	1 – 2 ore	8 – 12 ore

DOZELE GLICOZIDELOR CARDIACE PENTRU DIGITALIZAREA RAPIDĂ A BOLNAVILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

Preparatele şi efectul lor maxim	*Doza inițială*	*Dozele următoare şi ritmul lor de administrare*
Strofantidină acetat 15-60 min	0,25-0,5mg în 4-5min.	Câte 0,125mg cu intervale de 30 – 40min., în doză sumară nu mai mult de 1mg în 24 ore.
Strofantină K 40-90 min	0,125mg în 6-10 min.	Câte 0,125mg cu intervale de 60min., în doză sumară nu mai mult de 0,5 – 0,625mg în 4 ore sau 0,75-0,9mg în 24 ore.
Corglicon 30-60 min	0,3-0,45mg în 610min.	Câte 0,15mg cu intervale de 60min., în doză sumară nu mai mult de 0,9-1,2mg în 24 ore.
Lanatozida C 2-3 ore	0,4-0,6mg în 10-30 min.	Câte 0,2mg cu intervale de 2 ore, în doză sumară nu mai mult de 1,8mg în 24 ore.

SCHEME TIPICE DE DIGITALIZARE
(după B.E.Votceal şi M.E.Sluțkii)

Tempul de digitalizare, zile	*Intravenos*			*Intern*			
	strofantină, mg	*lanatozidă C, mg*	*digoxină, mg*	*digoxină, mg*	*lanatozidă C, picături*	*acetildigitoxină, mg*	*digitoxină, mg*
Medie:							
I zi	0,25x2	0,4x2	0,5 + 0,25	1,25	35x3	0,8	0,8
II zi	0,25+0,125	0,4x2	0,5 + 0,25	1,25	35x3	0,6	0,6
III zi	0,25	0,4	0,5	0,75-1,0	45x2	0,6	0,5
Lentă:							
I zi	0,25	0,4	0,5	0,75	20x3	0,5	0,5
II zi	"	"	"	"	"	0,4	0,4
III zi	"	"	"	"	"	0,4	0,4
IV zi	"	"	"	"	"	0,3	0,3
V zi	"	"	"	"	"	0,3	0,3
VI zi	"	0,2-0,4	0,25-0,5	0,5	15x3	0,2	0,2
VII zi	"	"	"	"	"	0,2	0,2

CRITERIILE DE INSTALARE A DOZEI TERAPEUTICE DE SATURAȚIE

Criteriul	*Caracterizarea criteriului*
În cazul prescrierii GC pentru determinarea dozelor efective se monitorizează: frecevența contracțiilor cardiace (FCC)	- se consideră optimală micşorarea FCC până la 60-70 pe minut fără simptome de efecte toxice; - înainte de administrarea GC se efectuează ECG şi se determină auscultativ FCC pe minut, apoi la un interval de 5 minute se mai repetă încă de 2 ori şi se calculează media la cele 3 determinări. Bolnavul trebuie să fie în repaus orizontal; - după folosirea GC, FCC sau pulsul se apreciază la timpul maxim de acțiune al preparatului şi înainte de fiecare doză; - la reducerea FCC până la 60-70 sau la atingerea dozei apropiate de cea medie de saturație, se efectuează ECG, apoi zilnic, până la trecerea la doza de întreținere.
Volumul diurezei în 24 ore	- acesta creşte mai esențial la începutul tratamentului cu revenirea la limitele normale la compensarea insuficienței cardiace.
Gradul de manifestare a edemelor şi masa corporală	- dispar la administrarea GC; - masa corporală se reduce.
Evoluția dispneei	- micşorarea cu dispariția ei; - creşterea toleranței la efort fizic.
Fenomenele de stază	- hepatomegalia, simptomele de encefalopatie şi hipoxie cerebrală etc. Se reduc sau dispar.
Modificările ECG	- ne relevă despre manifestările efectelor GC.
Concentrația plasmatică	- se efectuează zilnic până la obținerea saturației cu control periodic pe parcurs.

CRITERIILE DE EFICACITATE ŞI INOFENSIVITATE A GLICOZIDELOR CARDIACE

Criteriul	*Manifestările criteriului*
Simptomele clinice (necesită o monitorizare riguroasă în care trebuie implicat şi pacientul)	- reducerea FCC şi/sau pulsului până la 60-70 pe minut, în timp ce bradicardia excesivă sau blocurile AV sunt simptome de supradozare; - înlăturarea aritmiilor şi deficitului de puls se consideră efecte benefice; - diminuarea până la dispariție a dispneei (tahipneea) sau ortopnoei (accese de dispnee nocturnă); - creşterea diurezei ce contribuie la micşorarea edemelor şi masei corporale, care nu trebuie să regreseze mai mult decât 0,5-1 kg/zi; - la examinarea obiectivă se constată reducerea treptată a cianozei tegumentelor şi pulsațiior venelor jugulare; - prin percuția cordului se va constata diminuarea dimensiunilor matității relative a cordului; - la examinarea pe organe şi sisteme vom releva: a) dispariția ralurilor în pulmoni; b) diminuarea durerilor sub rebordul costal drept şi micşorarea dimensiunilor ficatului de stază la palpare (dureros, cu contur neted) şi percuție; c) anihilarea simptomelor encefalopatiei şi hipoxiei cerebrale etc.
Datele de laborator	- concentrația GC în sânge (cele terapeutice sunt: pentru digoxină – 1,5-2,5 ng/ml, digitoxină – 20-30 ng/ml şi strofantină – 3-5 ng/ml) - determinarea concentrației Na şi K în eritrocite şi coeficientului Na/K. Creşterea ultimului coeficient cu 30-40% după prescrierea GC ne relevă despre atingerea concentrațiilor terapeutice la bolnavul dat.
Metodele paraclinice	**A. controlul electrocardiografic** - monitorizarea intervalului PQ (majorarea nu mai mult de 0,2 sec) ce ne denotă despre conductibilitatea AV; - evoluția undei T ne estimează despre intensitatea fluxului coronarian; - amplituda undei R şi durata complexului QRS ne relatează despre manifestarea efectului inotrop-pozitiv (acțiunea sistolică). **B. Ecocardiografia** - metodă neinvazivă ce ne poate ajuta la diferențierea disfuncției sistolice sau diastolice; - se poate determina gradul de dilatare a ventriculului stâng, fracția de ejecție, volumul telediastolic în ventricule, capacitatea contractilă a miocardului; - ne poate informa despre anevrismul ventriculului stâng, prezența trombusului în cavitățile ventriculelor şi exudatului pericardial, precum şi forma viciului congenital. **C. Dopplerecografia** - ne va permite de a determina gravitatea afectării aparatului valvular. **D. Radiografia** - ne va reflecta simptomele de stază în circuitul mic şi gradul cardiomegaliei.

RELAȚIILE DINTRE GLICOZIDELE CARDIACE ŞI IONII DE K^+ ŞI Ca^{2+}

Indicii	*K^+*	*Ca^{++}*
Efectul terapeutic al GC	necesită o anumită concentrație de K^+ în miocard	necesită o anumită concentrație de Ca^+ în miocard
Acțiunea GC	se micşorează în surplus de K^+	creşte în surplus de Ca^{++}
Toxicitatea GC	diminuează	sporeşte
Administrarea GC	periculoasă în hipokaliemie	periculoasă în asociere cu sărurile de Ca^{++}
Tratamentul în intoxicația cu GC	administrarea KCl	legarea ionilor de Ca (citrat de Na, EDTA)

DOZAREA GLICOZIDELOR CARDIACE ÎN PEDIATRIE

Preparatul	***Calea de administrare***	***Numărul de administrări în 24 ore***	***Doza nictemerală***				
			nou-născuți		**Copii**		**adolescenți**
			prematuri	la termen	1 - 12 luni	1-12 ani	
Digoxină	intravenos	La 3 administrări cu interval de 8 ore	***Doza de atac (μkg/kg)***				
			16	24	30	32	12-16
	intern	La 3 administrări cu interval de 8 ore	20 – 30	30	35	40	15 – 20
		1	***Doza de întreținere (μkg/kg)***				
			5-10	10	15-20	10	3,6-4,5
Strofantină	intravenos	La 1 – 2 administrări	Până la 2 ani		2 – 7 ani		7 – 14 ani
			20 μkg/kg		8 μkg/kg		6 μkg/kg
Corglicon	intravenos	1 – 2 (cu interval de 8 – 10 ore)	Până la 1 an	2 – 4 ani	5 – 7 ani	8 – 10 ani	Peste 10 ani
			0,1 – 0,15 ml	0,15 – 0,2 ml	0,3-0,4 ml	0,5 ml	0,7 – 0,8 ml
Digitoxină	intern	La 3 administrări timp de 3 zile	Copii 2-12 luni		Copii 1-16 ani		
			Doza de atac (μkg/kg)				
			35		25		
		1	***Doza de întreținere (μkg/kg)***				
			3,5		2,5		

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ALE GLICOZIDELOR CARDIACE

Starea fiziologică şi/sau patologică	***Particularitățile glicozidelor cardiace***
1	**2**
la persoanele de vârstă înaintată	- realizează concentrații plasmatice mai mari datorită funcționării renale deficitare şi unei mase musculare reduse; - în consecință, la bătrâni se recomandă doze mai mici (≈ 50%);
la copii	- miocardul este mai puțin sensibil la digitalice, iar $T_{0,5}$ al digoxinei este mai scurt decât la adulți, din care cauză e necesar de a administra doze mai mari (calculate la kg corp); - nou-născuții, mai ales prematurii, au o sensibilitate miocardică crescută şi un $T_{0,5}$ mai lung, respectiv şi dozele utile fiind mai mici;
diareea, sindroamele de malabsorbție, edemul mucoasei intestinale în insuficiența cardiacă	- pot diminua absorbția glicozidelor cardiace, îndeosebi a digoxinei;
insuficiența renală	- favorizează cumularea digoxinei şi ouabainei, impunând micşorarea dozelor; - în insuficiența renală digoxina se administrează în doze mici (0,125 mg/zi) şi mai lent. Corecția dozelor se face în dependență de concentrația creatininei în ser: 1,3-1,5 mg% (100-130 mkmol/l) – doza digoxinei se scade până la ¾ ; 1,5-2 mg% (130-180 mkmol/l) – doza digoxinei se scade până la ½; peste 2 mg% (> 180 mkmol/l) – doza digoxinei se scade până la 1/3-1/4. Mai exactă este corelația dintre clearence-ul creatininei şi doza recomandată de cardiotonice
ischemia miocardică acută (mai ales în primele 48 ore după producerea infarctului), hipoxia, acidoza	- cresc riscul aritmiilor cardiace;
la bolnavii hipotiroidieni	- reacțiile adverse la digitalice sunt mai frecvente, datorită scăderii volumului de distribuție şi creşterii sensibilității miocardului – se folosesc doze mai mici, iar la hipertiroidieni se solicită creşterea dozelor;
hiperparatiroidismul, mielomul, repausul prelungit la pat	- favorizează aritmiile ectopice prin creşterea calciemiei;
şocul electric	- sub digitalice comportă un risc mare de aritmii grave, de aceea medicația trebuie întreruptă câteva zile înaintea cardioversiunii;
hipokaliemia şi hipomagneziemia	- provocate, de obicei, prin abuzul de diuretice, poate favoriza apariția aritmiilor ectopice chiar la doze relativ mici de digitalice. Tratamentul intensiv cu diuretice, ca şi asocierea cu corticosteroizi, carbenoxolonă, amfotericină B, produc hipopotasiemie şi impune prudență;
hiperkaliemia prin diuretice economisitoare de potasiu, folosirea suxametoniului	- favorizează blocul digitalic;
injectarea i/v a preparatelor Ca^{++}	- este containdicată, deoarece produce hipercalciemie şi favorizează apariția de aritmii ectopice severe. Calciemia poate fi majorată de hormonul paratiroidian, doze mari de vitamina D;
aritmii cardiace severe	- pot apărea la bolnavii digitalizați, când se administrează β-adrenomimetice, epinefrină, izoprenalină, doze mari de salbutamol etc. (asemenea asociații sunt contraindicate);
beta-adrenocantele şi antagoniştii Ca^{++}, asociate cu digitalicele,	- cresc efectul bradicardizant şi micşorează conductibilitatea AV până la bloc atrioventricular;
chinidina şi verapamilul	- micşorează clearance-ul renal al digoxinei;

1	2
la pacienții cu masa corporală < 60 kg	- dozele GC se micşorează cu 1/4 -1/3, pe când în obezitate ele nu se măresc conform masei corporale (GC cumulează în muşchi şi puțin în țesutul adipos), ci reieşind din ponderea ideală la vârsta respectivă;
probabilitatea apariției aritmiilor	- la administrarea GC este îndeosebi mare în fazele inițiale ale infarctului miocardic; progresării insuficienței miocardului; coronarosclerozei, posibil, din cauza supraîncordării miocardului. În aceste cazuri dozele obişnuite de GC pot provoca tahiaritmii;
Toleranța la glicozidele cardiace	- survine în 15% cazuri; - poate fi absolută (se manifestă la GC şi alte cardiotonice) şi relativă (poate fi la unele grupe de GC); Tratamentul, în cazul rezistenței la GC, se poate efectua prin: - oxigenobaroterapie, care creşte tonusul simpatoadrenal; - vasodilatatoare + diuretice; - cardiotonice nesteroidiene.

INTERACȚIUNILE GLICOZIDELOR CARDIACE CU ALTE MEDICAMENTE

Remediile cu care interacționează glicozidele cardiace	***Efectul***	***Mecanismul***
Preparatele aluminiului (antiacide)	micşorează absorbția	leagă glicozidele cardiace
Remediile vasoconstrictoare	micşorează absorbția	micşorează circulația sanguină
Neomicina	micşorează absorbția	lezează mucoasa intestinală
Tetraciclinele, colestiramina	micşorează absorbția	formează compuşi inactivi
Laxativele	micşorează absorbția	măresc peristaltismul şi eliminarea prin intestin
Chinidina, antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfamidele, Fenobarbitalul, anticoagulantele indirecte, verapamilul	măresc concentrația plasmatică şi tisulară	substituie GC din cuplarea cu proteinele plasmatice şi tisulare
Fenobarbitalul, fenilbutazona, alte remedii antiepileptice	micşorează efectul	induc enzimele microzomiale şi creşte metabolismul (digitoxinei)
Rifampicina, izoniazida, etambutolul	micşorează efectul digitoxinei	măresc hidroxilarea digitoxinei
Glucocorticoizii, diureticele, amfotericina B	măresc efectul toxic	hipokaliemie
Catecolaminele	măresc efectul toxic	măresc sensibilitatea miocardului
Hipotensivele (antihipertensivele)	măresc efectul toxic	micşorează excreția GC
Anabolicele, vitaminele B_6, B_{12}, E, B_c, C, B_1	măresc efectul curativ	măresc procesele anabolice

INTOXICAȚIA CU GLICOZIDE CARDIACE

<table>
<tr><th>Parametrii</th><th>Caracterizarea parametrilor</th></tr>
<tr><td>Cauzele intoxicației</td><td>- tratamentul nesupravegheat;
- ingestia de doze mari care favorizează cumularea;
- asocierea cu medicamente, care accentuează efectele cardiace ale digitalicelor (simpatomimetice, calciu);
- stările de hipokaliemie;
- dieta bogată în hidrocarburi, administrări i/v frecvente de glucoză;
- tratamentul prelungit cu saluretice şi glucocorticoizi;
- hipomagneziemia;
- prezența unor maladii ca insuficiență cardiacă gravă, insuficiență hepatică, renală, cardiopatii senile etc.
Incidența efectelor adverse în şirul cardiotonicelor se poate ilustra astfel: digitoxina > acetildigitoxina > desacetillanatozida C > lanatozida C > digoxina > strofantina.
Supradozarea şi toxicitatea digitalică reprezintă una din cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase cu risc mortal şi o frecvență între 10-29% din cazurile digitalizate.</td></tr>
<tr><td>Gradul manifestărilor clinice</td><td><u>Uşor:</u> pe primul loc se pot situa manifestările digestive (grețuri, anorexie), urmate de cele cardiace (extrasistole ventriculare, bradicaridie sinusală). Această ordine nu se păstrează întotdeauna.
<u>Mediu:</u> vomă, stare de rău, cefalee, extrasistole ventriculare frecvente.
<u>Sever:</u> apar tulburări de vedere (vedere în galben sau verde), diaree, confuzie mentală, disociație AV, tahiaritmii supraventriculare, tahicardie ventriculară, bradiaritmii.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tabloul clinic</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Dereglări cardiovasculare</u> – bradicardie, bloc AV, extrasistolii atriale şi ventriculare, tahiaritmii, micşorarea contractilității, micşorarea fluxului coronarian cu accese anginoase;
<u>Dereglări dispeptice</u> – greață, vomă, anorexie, hipersalivație, disconfort şi dureri în abdomen;
<u>Simptome oftalmice</u> – dereglarea văzului (a culorilor cromatice, obiectele se văd în culoare galbenă sau verde);
<u>Dereglări neurologice</u> – slăbiciune (musculară), excitații, halucinații, insomnie, cefalee, depresii, afazie etc.;
<u>Simptome mai rare</u> – reacții alergice, trombocitopenie, dereglarea hemopoiezei, ginecomastie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tratamentul</td></tr>
<tr><td colspan="2">- sistarea glicozidelor cardiace şi a diureticelor;
- se indică preparate care inhibă absorbția glicozidelor cardiace din tractul gastrointestinal, dacă substanța a fost administrată per os sau participă în circulația enterohepatică: cărbunele medical, carbosem, Medicas E, tanina, colestiramina, ulei de vaselină;
- lichidarea hipokaliemiei şi hipokaligistiei: clorura sau orotatul de potasiu conține foarte puțin potasiu (3g de preparat dizolvat în 1l sol.10% glucoză; intravenos în perfuzie 250-500ml), panangina (10-30ml intravenos în perfuzie), asparcam;
- înlăturarea dereglărilor de ritm: lidocaină hidroclorid (1-2ml sol.10% i/v); fenitoină (50-100mg intravenos); propranolol (5mg intravenos lent – 1mg/min). verapamil, atropina; preparate de K^+ asociate cu glucoză, insulina şi Mg^{++};
- inactivarea şi eliminarea glicozidelor cardiace: dimercaptol – conține SH grupe, care reactivează Na^+, K^+ - ATP-aza, (5-10ml sol.5% intramuscular sau subcutan); heparină (20 000UI intravenos); anticorpi specifici antidigoxină “Digibind” – 40mg leagă 0,6mg de glicozid, se administrează într-o priză lent, timp de 30 min.;
- diminuarea excesului de calciu: etilendiamintetraacetat (EDTA, trilon B) (3-4g în volum de 150-200ml, în perfuzie intravenoasă); Citrat de sodiu (50-250ml sol. 2%, în perfuzie intravenoasă);
- se pot administra antagonişti competitivi cu GC pentru receptori, anticorpi specifici antidigoxină (digibind).</td></tr>
</table>

CARDIOSTIMULATOARELE

Clasificarea	***Mecanismul de acțiune***
1) alfa-beta-adrenomimeticele: - epinefrina, efedrina, dopamina; **2) beta-adrenomimeticele neselective:** - izoprenalina, orciprenalina; **3) beta-1-adrenomimeticele:** - dobutamina **4) dopaminomimeticele:** - dopamina, dopexamina, ibopamina	Influențează asupra cordului prin intermediul beta-1 şi dopaminoreceptorilor → stimularea adenilatciclazei şi formarea AMPc. → activează proteinkinazele specifice şi declanşează deschiderea canalelor de calciu → influxul acestora în cardiomiocite → la eliberarea calciului din depourile intracelulare → ↑ concentrației Ca ionizat → favorizează interacțiunea actinei cu miozina şi creşterea contractilității miocardului

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A UNOR CARDIOSTIMULATOARE

Parametrii		***Izoprenalină***	***Dopamină***	***Dobutamină***
Acțiuni catecolaminice	α_1-adrenergice	0	+ + + + (doze mari)	+ (miocard contractil)
	β_1-adrenergice	+ + + +	+ + + +	+ + + +
	β_2-adrenergice	+ + + +	+ +	+ +
	dopaminergice	0	+ + (doze mici)	0
Avantaje terapeutice		stimularea inimii, cu creşterea debitului cardiac, vasodilatație	stimularea inimii, cu creşterea debitului cardiac, vasodilatație renală	stimularea electivă a inimii, cu creşterea debitului cardiac
Dezavantaje		tahicardie marcată; aritmii frecvente; favorizarea ischemiei miocardice	arteriolo- şi venoconstricție (la dozele mari); efect tahicardizant şi aritmogen (slabe)	efect tahicardizant (slab)

ACȚIUNEA REMEDIILOR CARDIOTONICE ŞI CARDIOSTIMULATOARE ASUPRA FUNCȚIILOR CORDULUI ŞI HEMODINAMICII

Parametrii	*Remediile cardiotonice*	*Remediile cardiostimulatoare*			
		Izoprenalină	*Dopamină*	*Glucagon*	*Aminofilină*
Frecvența contracțiilor cardiace	– 0	+ + + +	+ +	0 +	+ + +
Indicele volumului-bătaie	+	+ + +	+ +	+ +	+ +
Indicele minut-volumului	+	+ + + +	+ + +	+ +	+ +
Circulația coronariană	0 –	+ +	+	0	+ +
Consumul de O_2 de către cord	+ -	+ + + +	+ +	+	+ + +
Acțiune aritmogenă	+ +	+ + +	+	0 –	+ +
Conductibilitatea impulsurilor în cord	– –	+ +	0 +	0	+
Rezistența periferică generală	0	– –	+ +	–	– – –
Tensiunea arterială sistolică	0 +	+ + +	+ +	+ +	+
Tensiunea arterială diastolică	0	– –	+ 0 –	0	– – –
Presiunea în vasele pulmonare	0 –	– –	0 +	0 –	– –
Presiunea diastolică terminală în ventriculul stâng	–	– – –	–	– –	– –
Circulația renală	0*	+	+ + +	0*	+ +

Notă: semnul (+) indică mărirea, activarea; (–) – scăderea, inhibarea funcției sau indicelui corespunzător;
semnul (0) indică lipsa modificărilor esențiale; * – e posibilă îmbunătățirea secundară în rezultatul restabilirii hemodinamicii

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A GLICOZIDELOR CARDIACE, ALFA –, BETA – ADRENOMIMETICELOR ŞI BETA – ADRENOMIMETICELOR

Parametrii	**ALFA, BETA – şi BETA – adrenomimeticele**	**Glicozidele cardiace**
Frecvența contracțiilor cardiace	tahicardie	bradicardie
VS (Volumul sistolic)	măreşte sau nu modifică	măreşte
M – V (minut – volumul)	măreşte datorită tahicardiei	măreşte datorită VS
Rezistența periferică	creşte	nu modifică
Presiunea arterială	creşte	normalizează
Conductibilitatea	măreşte	reduce
Procesele metabolice	predomină procesele catabolice	predomină procesele anabolice (efect secundar), utilizarea rațională a ATP, creşte fosforilizarea, mai efecient se utilizează glucoza, se măreşte cantitatea de glicogen, cresc procesele reparative
Consumul de O_2	măreşte	micşorează
Coeficientul eficacității lucrului	micşorează	măreşte

FARMACOLOGIA DOBUTAMINEI

Parametrii	*Caracterizarea dobutaminei*
Farmacodinamia	- derivat de sinteză a dopaminei ce stimulează preponderent β_1-receptorii şi posibil α_1-receptorii la nivelul miocardului. - efectul inotrop-pozitiv (prin β_1 şi α_1 receptori) - efectul cronotrop-pozitiv – apariția tahicardiei slabe (numai β_1 - receptorii). - În concentrație de 2,5-10 μg/kg/min, în condițiile circulației normale preparatul are următoarele efecte: stimulează contracția cardiacă, provoacă tahicardie moderată; creşte conducerea atrio-ventriculară; măreşte uşor presiunea arterială.
Eficacitatea în insuficiența cardiacă	- creşterea marcată a debitului cardiac; - micşorarea presiunii de umplere a ventriculului stâng; - tahicardie slabă (chiar la dozele mari); - diminuarea rezistenței periferice; - diminuarea rezistenței în artera pulmonară şi presiunii în capilarele pulmonare. - se ameliorează indicii hemodinamici, alterați prin insuficiența ventriculului stâng, - diminuează tonusul simpatic, crescut compensator în insuficiența cardiacă, - diureza este crescută, ca rezultat al majorării debitului cardiac şi, respectiv, a fluxului renal. - creşte fluxul coronarian, secundar măririi debitului cardiac şi micşorării presiunii de umplere a ventriculului stâng. - consumul de oxigen al miocardului este crescut în măsură mai mică. - În infarctul miocardic dobutamina produce o ameliorare a raportului dintre aportul şi consumul de oxigen la nivelul inimii.
Indicațiile şi regimul de dozare	- infarct acut de miocard; - şoc cardiogen; - intervenții chirurgicale asupra cordului; - insuficiența cardiacă acută de geneză necardiacă (insuficiența perfuziei cu sânge după traume, intervenție chirurgicală, sepsis, hipovolemie, când presiunea arterială medie > 70 mmHg), precum şi în insuficiența cardiacă cronică decompensată. - Se întroduce i/v prin perfuzie continuă, dozele obişnuite fiind de 5-20 μg/kg/min. Perfuzia se începe cu o doză mică – 2 μg/kg/min, care se măreşte progresiv sub monitorizare.
Reacțiile adverse	- tahicardie, - accese anginoase, - hipertensiune arterială.
Farmacocinetica	- este ineficace pe cale orală, deoarece este inactivată în tubul digestiv şi la primul pasaj hepatic; - la injectarea i/v este repede metabolizată sub influența catecol-orto-metiltransferazei (COMT); - $T_{0,5}$ = 2,4 min.

INHIBITORII FOSFODIESTERAZEI

Clasificarea	*Mecanismul de acțiune*
A. după structura chimică în: a) derivații xantinici: teofilina, aminofilina; b) derivații dipiridinici: amrinona, milrinona; c) derivații imidazolici: enoximona, fenoximona, piroximona; d) derivații benzimidazolici: sulmazol, pimobendan, adibendan. **B. după afinitatea față de fosfodiesterază:** a) neselectivi: derivații xantinici - teofilina, aminofilina; b) selectivi: derivații dipiridinici (amrinona, milrinona); derivații imidazolici (enoximona, fenoximona, piroximona); derivații benzimidazolici (sulmazol, pimobendan, adibendan).	Preparate capabile să inhibe neselctiv sau selectiv fosfodiesteraza miocardică (tip III) → diminuarea inactivării AMPc şi creşterea concentrației lui citoplasmatice → influxul calciului în cardiomiocite şi eliberarea calciului din depourile intracelulare → ↑ concentrației Ca^{++} ionizat → favorizează interacțiunea actinei cu miozina şi creşterea contractilității miocardului.

DERIVAȚII DIPIRIDINICI

Parametrii	*Amrinona, milrinona*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Compuşi dipiridinici inhibitori ai fosfodiesterazei, sumează proprietăți inotrop-pozitive şi vasodilatatoare. 1. Inhibă selectiv fosfodiesteraza miocardică de tip III, împiedicând catabolizarea AMPc, care se acumulează în citoplasmă cu creşterea disponibilului de calciu pentru procesul contractil. 2. Antagonism față de adenozină – metabolit care se eliberează în concentrații crescute în insuficiența cardiacă, micşorând contractilitatea miocardului şi deprimând conducerea atrioventriculară.
Farmacocinetica	**Amrinona.** La administrarea intravenoasă: – volumul aparent de distribuție 1,3 l/kg; – timpul de înjumătățire 4,6 min; – cuplarea cu proteinele – 35-49%; – concentrația plasmatică – 2,4 μg/ml; – se elimină prin urină 10-40% sub formă neschimbată, 2% ca metabolit N-acetilat. Enteral acționează 4-7 ore. **Milrinona** - Vd = 0,45 l/kg; - Cl_t = 2,33 mg/kg/min; Cl_{renal} = 300 ml/min (ceea ce indică un proces de secreție tubulară); - $T_{0,5}$ = 2,4 ore; - eliminare – 83% sub formă neschimbată; 60% în normă se elimină în 2 ore, 90% - 8 ore.
Efectele	- acțiune inotrop-pozitivă la doze relativ mari. Administrarea pe termen scurt, în condiții de insuficiență cardiacă, determină creşterea debitului cardiac, măreşte fracția de ejecție şi scade presiunea de umplere a ventriculului. Efectul este proporțional cu doza; - practic, nu modifică frecvența cardiacă; - consumul de oxigen al miocardului este crescut, când inima este normală. În insuficiență cardiacă, datorită faptului că medicamentul reduce dimensiunea ventriculului şi micşorează tensiunea peretelui ventricular, consumul de oxigen scade; - vasodilatație arteriolară cu diminuarea rezistenței periferice sistemice, respectiv scăderea postsarcinii şi, în măsură mai mică, venodilatație cu scăderea presarcinii; - influențează favorabil circulația renală, mărind fluxul sanguin renal şi viteza filtrării glomerulare.

1	2
Indicațiile	- Insuficiența cardiacă acută, în cazurile când nu răspund suficient la digitalice, diuretice sau vasodilatatoare. - Insuficiența cardiacă cronică decompensată (pe termen scurt, din cauza reacțiilor adverse)
Regimul de dozare	- **Amrinona** se administrează i/v, de obicei, timp de 48 ore, însă poate varia. - Doza inițială în bolus constituie 0,75 mg/kg timp de 2-3 min, repetând eventual încă o dată după 30 min. - Întreținerea se face prin perfuzie 5-10 μg/kg/min. - Nu se vor depăşi doze de 10 mg/kg în 24 ore. - Se poate începe direct şi cu perfuzie i/v 30 μg/kg în primele 2-3 ore, apoi ajustând doza în funcție de răspuns. **Milrinona.** - Se administrează în doza de atac 0,05 mg/kg timp de 10 minute, - doza de întreținere – 0,000375-0,00075 mg/kg/min., până la 1,13 mg/kg/24 ore.
Contraindicațiile	- cardiomiopatie; - valvulopatii obstuctive severe (stenoză mitrală sau aortică); - anevrism ventricular; - hipovolemia necompensată; - hipotensiunea arterială marcată; - aritmii supraventriculare cu ritm ventricular rapid; - infarct acut de miocard; - relative – sarcina şi alăptarea.
Reacțiile adverse	- aritmii supraventriculare şi ventriculare; - hipotensiune arterială; - trombocitopenie; - tulburări dispeptice: greață, vomă, dureri abdominale, anorexie; - rar: febră, dureri toracice, cefalee, afectarea toxică a ficatului, reacții alergice etc.

ALTE PREPARATE CU EFECT INOTROP-POZITIV

Parametrii	***Metilxantinele***	***Levosimendan***
1	**2**	**3**
Mecanismul de acțiune	- exercită acțiune neselectivă asupra fosfodiesterazei, inclusiv miocardice de tip III; - blochează receptorii adenozinici (purinergici) cu antagonizarea efectelor adenozinei la nivelul miocardului şi vaselor; - vasodilatație prin creşterea AMPc în musculatura netedă cu diminuarea calciului intracelular. Utilizarea este limitată din cauza reacțiilor adverse.	- se cuplează cu troponina C în prezența Ca^{++} cu stabilizarea structurii troponinei C, alungind timpul de interacțiune a actinei şi miozinei; - se formează locuri noi de interacțiune a proteinelor contractile, respectiv creşte contractilitatea cardiomiocitelor, fără a majora influxul Ca^{++} în celule, deci şi pericolul de aritmii; - în doze mari, preparatul poate inhiba fosfodiesteraza; - contribuie la deschiderea canalelor ATP-dependente de K^{+} în vasele periferice cu dilatarea lor; - Inhibă eliberarea endotelinei-1.
Efectele	- inotrop-pozitiv slab; - cronotrop-pozitiv cu tahicardie semnificativă; - creşterea consumului de oxigen a miocardului; - vasodilatație, prepondernt a venelor, cu micşorarea pre- şi postsarcinii.	- inotrop-pozitiv; - cronotrop-pozitiv cu tahicardie semnificativă; - creşterea consumului de oxigen a miocardului; - acțiune vasodilatatoare cu micşorarea pre- şi postsarcinii; - coronarodilatație.

1	2	3
Indicațiile	- insuficiența cardiacă acută, cu rezistență pulmonară crescută (exclusiv intravenos); - bradicardii cu bloc avtrioventricular.	- insuficiența cardiacă cronică decompensată; - insuficiența cardiacă în infactul miocardic. - Se administrează i/v prin perfuzie timp de 6-24 ore.
Reacțiile adverse	- reacții adverse marcate (tahicardie, palpitații, aritmii, greață, vomă, hiperglicemie, hipoxie cerebrală etc.), care au un caracter dozodependent.	- oboseală, cefalee; - hipotensiune arterială, ameţeli; - greţuri; - hipokaliemie; - aritmii cardiace (la doze mari).
Farmacocinetica	- Vezi metilxantinele ca antiastmatice.	- se administrează i/v; - 97-98% se cuplează cu proteinele; - se metabolizează complet, cu formarea în 5% a metabolitului activ; - se elimină rapid; - T0,5 – 1 oră

EFICACITATEA VASODILATATOARELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Arteriodilatatoarele	***Venodilatatoarele***	***Arterio-venodilatatoarele***
- micşorează postsarcina; - realizează beneficii mai ales în insuficienţa cardiacă cu tensiune sistolică ventriculară mare şi debit bătaie mic, în care cresc debitul cardiac şi înlătură oboseala; - sunt mai eficace în: a) insuficiență cardiacă cu regurgitație valvulară; b) insuficiență cardiacă cu rezistență periferică crescută; c) insuficiență cardiacă cu hipertensiune arterială. Utilizarea arteriodilatatoarelor în IC este binevenită dacă: - presiunea venoasă centrală este mai mare de 5 mm Hg; - presiunea diastolică în artera pulmonară nu mai mare de 15 mm Hg; - indicele cardiac mai mic de 3l/(min./m^2).	- micşorează presarcina; - realizează beneficii, îndeosebi în insuficiența cardiacă cu presiune mare de umplere a ventriculului stâng, determinând reducerea congestiei şi atenuarea dispneei; - eficacitatea este mai mare în insuficiența cardiacă cu cardiopatie ischemică. Parametrii hemodinamici ce argumentează utilizarea venodilatatoarelor în IC sunt: - presiunea venoasă centrală peste 5 mm Hg; - presiunea aretrială peste 100/60 mm Hg; - presiunea pulsatilă peste 30 mm Hg; - presiunea diastolică în artera pulmonară peste 15 mm Hg; - indicele cardiac nu mai mic de 3l/(min/m^2). Pot fi importanți şi alți parametri: - creşterea volumului ventriculului şi atriului drept; - proeminența venelor jugulare; - raluri umede de stază în pulmoni; - dispnee; - micşorarea toleranței la efort fizic; - semne radiologice de stază în pulmoni.	- micşorează pre- şi postsarcina; - înlătură congestia şi dispneea; - creşte debitul cardiac şi poate dispărea senzația de oboseală, care caracterizează insuficiența cardiacă congestivă; - pot ameliora hemodinamica intracardiacă cu micşorarea consumului de oxigen, îndeosebi în insuficiența cardiacă cu cardiopatie ischemică. Parametrii hemodinamici ce argumenteată utilizarea arterio-venodilatatoarelor în IC sunt: - presiunea venoasă centrală nu mai mică de 5 mm Hg; - presiunea aretrială peste 110/80 mm Hg; - presiunea diastolică în artera pulmonară nu mai mică de 20 mm Hg; - indicele cardiac nu mai mic de 2,5 l/(min/m^2).

ARTERIODILATATOARELE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Grupele	*Particularitățile preparatelor*
Hidralazina	- micşorează postsarcina datorită arteriodilatației; - creşte volumul sistolic; - reduce încărcarea sistolică a ventriculului; - în insuficiența mitrală reduce regurgitarea; - posibil, exercită şi un efect inotrop-pozitiv direct moderat; - nu influențează asupra tonusului venelor; - intensifică fluxul renal mai efectiv ca alte vasodilatatoare, cu excepția IEC, din care cauză poate fi utilizată la pacienții cu IC şi dereglări ale funcțiilor renale când aceştea nu suportă IEC; - în asociere cu izosorbidul dinitrat reduc letalitatea şi pot suplimentar ameliora hemodinamica la bolnavii ce folosesc deja IEC, digoxină şi diuretice în doze obişnuite; - mai frecvent se utilizează în asociere cu nitrații, inhibitorii tonusului simpatic şi diureticele - dozele hidralazinei recomandate constituie 10-25 mg de 3 ori/zi, care la o suportabilitate bună pot fi majorate până la 100 mg de 3 ori/zi; - administrarea intravenoasă a hidralazinei este binevenită la gravide în situații de urgență, la care majoritatea vasodilatatoarelor sunt contraindicate.
Antagoniştii calciului	- sunt arteriodilatatoare efective cu micşorarea postsarcinii; - blocantele canalelor de calciu de prima generație – verapamil, diltiazem şi nifedipina nu au redus stabil simptomele în IC sistolică, ba chiar mai mult pot să înrăutățească starea şi să crească letalitatea din cauza efectului inotrop negativ sau de influențele neurohormonale reflectorii. - dihidropiridinele de generația a doua – amlodipina, felodipina etc. printr-o acțiune mai selectivă asupra vaselor şi efectul inotrop negativ redus sunt mai benefice în IC. - blocantele canalelor de calciu nu sunt preparate de prima linie la bolnavii cu IC, dar pot fi folosite la cei cu hipertensiune arterială (reducerea mai accentuată a postsarcinii) sau în caz de insuportabilitate a altor vasodilatatoare sau când acestea sunt contraindicate (IEC, hidralazina, blocantele receptorilor angiotensinici etc.). - antagoniştii calciului, posibil, pot fi efectivi în IC diastolică (hipertensiunea arterială sau cardiomiopatia hipertrofică). - verapamilul şi diltiazemul micşorează FCC cu creşterea timpului umplerii diastolice şi prin aceasta sunt capabili să relaxeze ventriculele şi să micşoreze PTDV. - antagoniştii calciului pot fi folosiți pentru asistența de urgență în IC însoțită de tahicardie supraventriculară dacă nu persistă disfuncția sistolică gravă şi sindromul WPW (căi de transmisie suplimentară).

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Grupele	*Particularitățile preparatelor*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	IEC inhibă formarea AgII cu înlăturarea următoarelor efecte: - vasoconstricția marcată prin stimularea receptorilor angiotensinici; - retenția hidrosalină prin creşterea secreției aldosteronului şi influența asupra hemodinamicii intrarenale; - stimularea eliberării catecolaminelor cu riscul de aritmii, cu hiperplazia vaselor, hipertrofia şi intensificarea apoptozei cardiomiocitelor. Alte mecanisme: - se reduce inactivarea bradikininei, care contribuie la formarea NO, GMPc şi prostaglandinelor vasodilatatoare ce realizează vasodilatație şi preîntâmpină proliferarea cardiomiocitelor şi celulelor musculaturii netede ale vaselor, care în cele din urmă vor influența hemodinamica şi remodelarea ventriculelor.

1	2
Eficacitatea clinică	- dilată arterele cu reducerea PTDV şi postsarcinii ce contribuie la creşterea VS, MV şi fracției de ejecție; - dilată venele cu micşorarea presarcinii, cu diminuarea presiunii în artera pulmonară şi PTDV; - FCC nu creşte chiar şi în hipotensiune, probabil din cauza micşorării tonusului simpatic. Eficacitatea IEC în IC se explică prin două acțiuni: a) primară-rapidă (precoce) prin blocarea acțiunii neurohormonilor circulanți; b) secundară-tardivă datorită inhibării efectelor locale ale neurohormonilor. **Acțiunea primară** - se constată deja la primele doze; - are loc vasodilatarea sistemică, creşterea diurezei, efectele inotrop-negativ şi antiaritmic slab; - se constată în aceste cazuri micşorarea rapidă a dispneei şi simptomelor de stază, dar care pot fi însoțite de o diminuare excesivă a PA; - se manifestă în primele 2 săptămâni şi determină ameliorarea stării pacientului, urmând ca apoi să se includă tot mai vădit acțiunea secundară. **Acțiunea secundară:** - se datorează inhibării acțiunii sistemului RAA la nivelul organelor-țintă cu diminuarea afectării lor, preîntâmpinarea dezvoltării modificărilor ireversibile; - acest efect al IEC determină eficacitatea lor cea mai esențială – reducerea progresiei IC, ameliorarea calității vieții şi reducerea letalității.
Indicațiile şi regimul de dozare	- actualmente IEC se indică în IC de orice gravitate şi chiar cu disfuncție asimptomatică a VS; - tratamentul se începe cu doze mici (de regulă, de 2 ori mai mici ca cele antihipertensive) deoarece la unii pacienți se poate micşora brusc PA, îndeosebi pe fondalul hipovolemiei; - dozele inițiale pentru unii IEC sunt:
	captopril – 6,25 mg de 3 ori/zi; enalapril 2,5 mg de 1-2 ori/zi; lizinoril – 5 mg/zi; ramiril – 1,25 mg/zi; trandalapril – 1 mg/zi.
	- ulterior, doza se creşte timp de câteva zile (în staționar) sau săptămâni (în ambulator) sub controlul riguros al PA, nivelului electroliților şi creatininei; - dozele țintite pentru IEC constituie:
	captopril – 12,5-50 mg de 3 ori/zi; enalapril – 10 mg de 2 ori/zi; lizinopril – 10-20 mg/zi; ramipril – 5 mg/zi,; trandalapril – 4 mg/zi.
	Acestea se pot majora şi mai mult, dacă pacientul suportă bine preparatul. Nu s-au constatat corelații clare între doză şi eficacitatea clincă. În IC cu diminuarea fluxului renal IEC, spre deosebire de alte vasodilatatoare, pot diminua presiunea de filtrare în glomeruli prin micşorarea tonusului arterei eferente. În acest caz e necesar de a asocia cu un alt vasodilatator, sau chiar de a substitui IEC. La utilizarea IEC se poate constata o hiperkaliemie uşoară, care poate deveni mai manifestă la pacienții cu insuficiență renală. Pentru preîntâmpinarea acesteia va fi necesară o dietă cu un conținut redus de potasiu, iar uneori va trebui de mocşorat doza preparatului. Preparatele din această grupă la pacienții cu IC cu disfuncție sistolică, indiferent de etiologia şi gradul ei, ameliorează esențial tabloul clinic şi calitatea vieții, reduc morbiditatea şi cresc durata vieții.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A VASODILATATOARELOR

Grupele	*Preparatele*	*Mecanismul de acțiune*	*Micşorarea presarcinii*	*Micşorarea postsarcinii*
Nitrații	nitroglicerina, izosorbid dinitrat, nitroprusiat de natriu	producerea de NO	+++ +++	+ +++
Inhibitorii enzimei de conversie	captopril enalapril, lizinopril	diminuarea formării angiotensinei II şi inactivării bradikininei	++	++
Blocantele AgII-receptorilor	losartan, valsartan, irbesartan	blocarea AgII-receptorilor	++	++
Inhibitorii fosofodiesterazei	amrinona, milrinona	diminuarea inactivării AMPc	++	++
Vasodilatatoarele directe	hidralazina, minoxidil	nu este cunoscut	+	+++
Alfa-1-adrenoblocantele	prazosina, doxazosina	blocarea alfa-1-adrenoreceptorilor	+++	++
Alfa-adrenoblocantele neselective	fentolamina	blocarea alfa-adrenoreceptorilor	+++	+++
Antagoniştii calciului	amlodipina, felodipina, nifedipina	blocarea canalelor Ca de tip L	+	+++
Alfa-beta-adrenoblocantele	labetalol, carvedilol	blocarea alfa-adrenoreceptorilor	++	++

INFLUENȚA PREPARATELOR ASUPRA EVOLUȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE

Parametrii	*IEC*	*Diureticele*	*Glicozidele cardiace*	*Spironolactona*	*Beta-adre-blocantele*
Tabloul clinic	ameliorează esențial	ameliorează esențial	ameliorează	ameliorează	nu influențează sau ameliorează
Calitatea vieții	ameliorează esențial	micșorează	nu influențează	nu influențează	nu influențează sau ameliorează
Morbiditatea	reduc esențial		ameliorează	ameliorează esențial	ameliorează
Durata vieții	cresc esențial		nu influențează	ameliorează esențial	ameliorează esențial

BETA-ADRENOBLOCANTELE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Parametrii	*Caracterizarea beta-adrenoblocantelor*
Mecanismele acțiunii	A. Prin blocarea beta-1-adrenoreceptorilor: - reduc apoptoza cardiomiocitelor; - micşorează expresia lor exagerată şi dezvoltarea cardiomiopatiei dilatante - pot preîntâmpina remodelarea ventriculelor prin influența asupra expresiei genelor şi renovării matricii extracelulare; - pot ameliora toleranța energetică; - inhibă peroxidarea lipidelor. B. Posedă capacitatea de a dilata direct sau indirect vasele, prin: - acțiune alfa-adrenoblocantă (carvedilol, celiprolol); - acțiune miotropă; - formarea de NO (nebivolol). C. Posedă proprietăți antioxidante.
Eficacitatea clinică	- reduc incidența morții subite, prin diminuarea riscului aritmiilor fatale; - influențează asupra structurii şi funcției ventriculului stâng, prin micşorarea gradului de dilatare şi creşterea fracției de ejecție; - preîntâmpină remodelarea ventriculelor; - diminuează simptomele IC; - cresc toleranța la efort fizic; - ameliorează unii parametri ai funcțiilor ventriculelor; - scad necesitatea în spitalizare şi letalitatea în IC.
Indicațiile	- la bolnavii cu IC clasa funcțională II-III şi fracția de ejecție sub 35%, ca supliment la tratamentul de bază (diuretice şi IEC); - IC la bolnavii cu cardiomiopatie idiopatică dilatantă; - IC în cardiomiopatie hipertrofică.
Principiile de utilizare	- tratamentul trebuie inițiat cu doze mici, de regulă, a zecea parte din cea obişnuită; - doza se creşte foarte lent (timp de câteva săptămâni) sub un control foarte riguros; - prudență deosebită la bolnavii cu IC gravă; - nu sunt comunicări despre posibilitatea utilizării beta-adrenoblocantelor după decompensarea recentă (se recomandă de a le folosi doar peste câteva zile sau săptămâni după stabilizarea stării); majorarea dozelor se permite la pacienții cu hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică, dar în caz de IC ea se poate agrava; - chiar şi la doze mici de beta-adrenoblocante se pot intensifica simptomele de stază ce va necesita o creştere a dozei diureticului.

DIURETICELE UTILIZATE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Parametrii	*Caracterizarea beneficiului diureticelor*
Grupele de diuretice folosite	În tratamentul IC se pot folosi diureticele din următoarele grupe: a) diureticele de ansă: furosemid, acid etacrinic, bumetanid, piretanid, torasemid; b) diureticele tiazidice: hidroclortiazida, ciclotiazida, politiazida, ciclopentiazida, butizida, meticlotiazida etc.; c) diureticele înrudite cu tiazidele (netiazidice): clopamid, clortalidon, indapamid, xipamid, metolazon; d) antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactona, canrenona; e) antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid.
Eficacitatea clinică	Diureticele: - reduc volumul lichidului extracelular; - micşorează presiunea telediastolică în ventricule (PTDV); - practic nu micşorează debitul cardiac, îndeosebi în IC gravă cu PTDVS majorată; - volumul sistolic şi minut volumul se poate diminua numai în caz de natriureză stabilă şi marcată, de reducerea rapidă a VSC; - efectiv înlătură simptomele de stază; - ameliorează toleranța la efortul fizic; - nu majorează supravețuirea bolnavilor cu IC (cu excepția spironolactonei în doze mici). Monoterapia cu diuretice poate provoca hipovolemie cu activarea sistemelor neuroumorale şi progresarea IC. Din aceste considerente, cel mai probabil, nu trebuie prescrise diureticele la pacienții cu IC uşoară fără semne de retenție hidrică.

Parametrii	*Caracterizarea beneficiului diureticelor*
Selectarea diureti-celor în IC cronică	- în stadiile inițiale (clasa I NYHA) diureticele nu se recomandă; - în stadiile II, uneori III (sau IIA) – tiazidele (cu condiția păstrării funcției rinichilor); - în stadiile III-IV – diureticele de ansă sau combinații: diureticele de ansă + inhibitorii carboanhidrazei, diureticele de ansă + tiazidele sau diureticele de ansă + economisitoarele de K^+. După 2 săptămâni de terapie cu diuretice active, se dezvoltă o alcaloză metabolică. În aceste condiții, efectul tiazidelor şi diureticelor de ansă se reduce. Atunci se recomandă inhibitorii carboanhidrazei, acțiunea diuretică a cărora în aceste condiții creşte. Acetazolamida se indică câte 250 mg de 3 ori/zi din a 3-4 zi şi poate fi benefică din două motive: a) efect diuretic nemijlocit; b) acidificarea pH în sânge, cu restabilirea efectului diureticelor active. Economisitoarele de potasiu, asociate la diureticele de ansă, preîntâmpină dereglările electrolitice şi hormonale, intensifică efectul diureticelor prin acidificarea mediului. În cazuri grave, e rațional de asociat diureticele de ansă cu tiazidele sau preparatele înrudite (metolazon), precum şi combinarea a două diuretice de ansă cu antagoniştii aldosteronului şi acetazolamida (câte 3 zile odată la 2 săptămâni). În IC diureticele pot fi prescrise în două faze: faza activă şi de întreținere. **În faza activă:** - se urmăreşte scopul eliminării lichidului acumulat suplimentar în organism (edemelor); - se creşte diureza (cu 0,8-1 l urină în 24 ore mai mult decât lichidul folosit); - se diminuează masa corporală (cu 0,5-1,5 kg/zi); - dozele diureticelor, în acest caz, sunt dependente de starea clinică şi pot fi diferite, dar suficiente pentru obținerea scopului scontat; - se începe cu doze mici de diuretice (hidroclortiazida – până la 50 mg, furosemid – 20-40 mg, acid etacrinic – 50 mg, bumetanid – 1 mg), care se pot creşte la necesitate; - e rațional de utilizat diureticele pe fondal de IEC, cu potențarea efectelor şi reducerea reacțiilor adverse. **Faza de menținere:** - se continuă după atingerea deshidratării optimale; - volumul de lichid utilizat nu trebuie să depăşească volumul urinei (optimal să se elimine cu 200 ml mai mult); - masa corporală să rămână stabilă; - principalul în această fază este de a utiliza zilnic dozele selectate de diuretic, pentru a menține diureza şi masa corporală (se recomandă 12,5-25 mg hidroclortiazidă zilnic decât doze mai mari odată la 3-5 zile etc.).

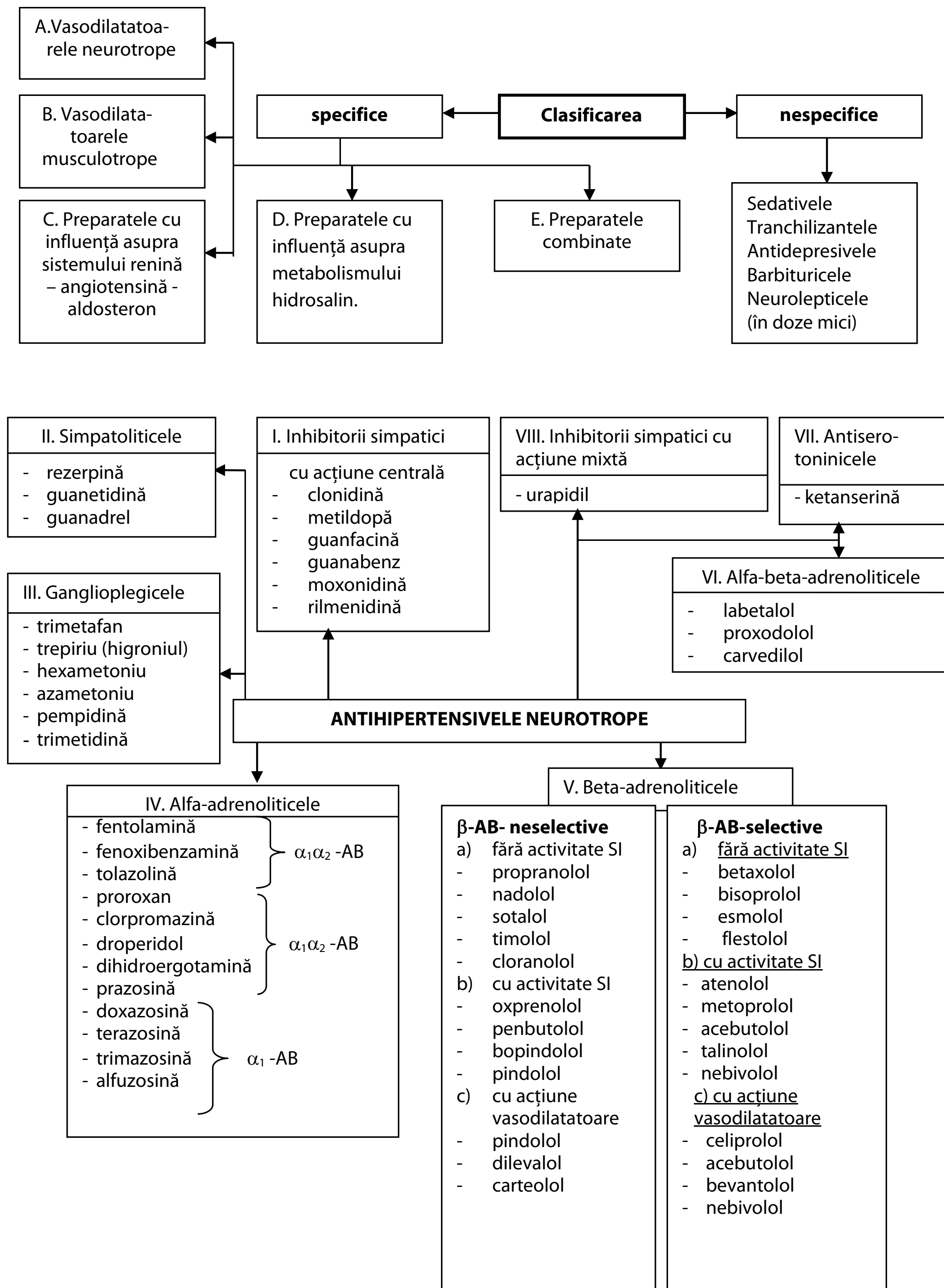
PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII DIURETICELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

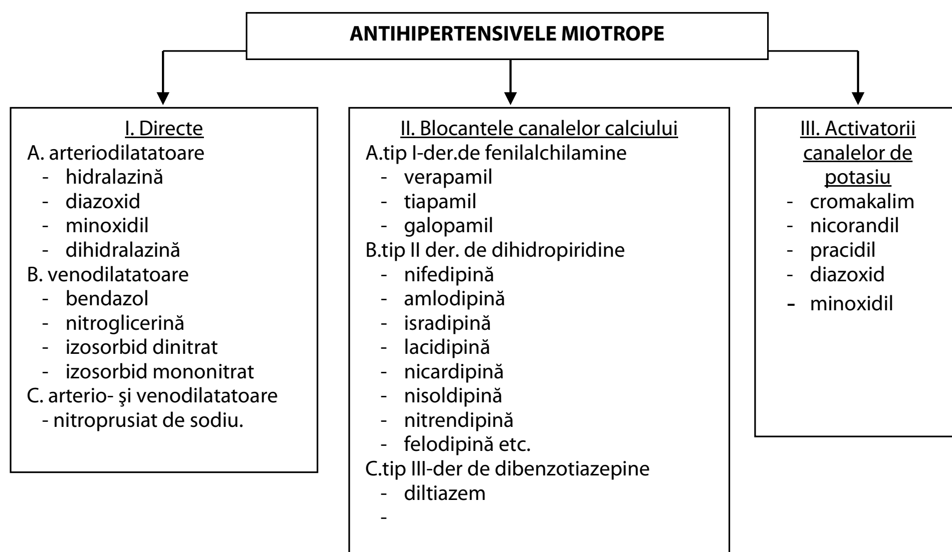
Grupele de diuretice	*Particularitățile de utilizare*
1	**2**
Diureticele de ansă	- sunt recomandate furosemidul, bumetanidul şi torasemidul; - acidul etacrinic, din cauza ototoxicității, este utilizat în caz de sensibilitate la sulfamide sau dezvoltarea nefritei interstițiale după administrarea preparatelor precedente; - eficacitatea medicamentelor respective va depinde de fluxul renal şi intensitatea secreției în tubii proximali; - furosemidul şi bumetanidul sunt preparate de scurtă durată; - la administrarea internă biodisponibilitatea furosemidului este variată (40 – 70%), din care considerente, pentru aprecierea eficacității, poate fi necesară majorarea dozelor; - bumetanidul şi torasemidul au o biodisponibilitate mai stabilă – de circa 80%; - în IC, de regulă, pentru atingerea normovolemiei, diureticele de ansă trebuie indicate timp îndelungat; - la bolnavii cu simptome de retenție hidrică, se inițiază tratamentul cu 40 mg furosemid 1-2 ori/zi, cu creşterea treptată a dozei până la obținerea unei diureze suficiente (micşorarea masei corporale cu 0,5-1,5 kg/zi); - în cazul IC sau insuficienței renale avansate, se va începe cu doze mai mari; - e necesar controlul sistematic al electroliților şi indicilor funcției renale, îndeosebi la pacienții cu insuficiență renală, precum şi în cazul creşterii rapide a diurezei la bolnavii gravi; - după înlăturarea retenției hidrice doza diureticului se reduce până la cea minimă, necesară pentru menținerea normovolemiei; - până la restabilirea volemiei normale pot surveni dereglări electrolitice sau progresia azotemiei; - hipokaliemia poate fi corectată prin preparate de kaliu sau diuretice economisitoare de potasiu; - doza diureticelor trebuie micşorată doar în cazul progresiei insuficienței renale, precum şi în cazul agravării stării pacientului.

1	2
Diureticele tiazidice și înrudite	- sunt eficace ca monoterapie, preponderent în cazurile de IC ușoară; - deoarece ele acționează la nivelul tubilor distali, nu pot preîntâmpina reabsorbția compensatorie a natriului și apei în sectoarele mai proximale. - tiazidele nu sunt eficiente, când viteza filtrației glomerulare este sub 30 ml/min; - la asocierea cu diureticele de ansă, are loc efectul de potențare a fiecărui diuretic, fapt foarte important în refracteritatea la preparate.
Diureticele economisitoare de potasiu	- antagoniștii competitivi ai aldosteronului – spironolactona, eplerenona, canrenona. - blochează receptorii aldosteronici din tubii renali, suprarenale, cord și artere; - blochează activitatea aldosteronsintetazei, cu micșorarea sintezei aldosteronului, precum și a 5-alfa-reductazei, cu reducerea formării izomerului alfa-aldosteron, ce posedă o activitate mai mare ca izomerul beta-aldosteron; - sunt slabe ca diuretice și se folosesc preponderent pentru potențierea efectului altor diuretice și reducerea pierderilor de kaliu și magneziu; - eplerenona este mai selectivă ca spironolactona, cu posibilități mai mici de ginecomastie; - spironolactona în doze mici contribuie la creșterea supraviețuirii bolnavilor cu IC, probabil, cauzată nu de efectul diuretic; - antagoniștii competitivi ai aldosteronului vor înlătura așa efecte ale aldosteronului, precum: a) retenția natriului și eliminarea kaliului și magneziului; b) hipertrofia cardiomiocitelor; c) proliferarea fibroblaștilor și creșterea sintezei colagenului în cord, cu dezvoltarea fibrozei interstițiale difuze;
Diureticele economisitoare de potasiu	d) intensificarea sintezei colagenului în artere, cu îngroșarea arterelor și dezvoltarea fibrozei perivasculare. - în IC se constată un hiperaldosteronism secundar datorită: a) activării sistemului RAA, cu creșterea secreției aldosteronului; b) micșorării fluxului hepatic, cu diminuarea captării și inactivării aldosteronului în ficat. Antagoniștii competitivi ai aldosteronului sunt recomandați în IC cronică, clasa funcțională III-IV NYHA (la ineficacitatea combinației triple IEC + diuretice de ansă+glicozide cardiace). Asocierea spironolactonei cu IEC, spre deosebire de IEC separat, a contribuit la: - micșorarea riscului morții subite; - reducerea frecvenței spitalizărilor; - ameliorarea gradului IC. Dozele recomandate ale spironolactonei constituie 12,5 – 25 mg/zi. La doze mai mari, crește riscul hiperkaliemiei, îndeosebi la socierea cu IEC. Pe parcursul tratamentului e necesar un control riguros al electroliților în sânge.

REMEDIILE ANTIHIPERTENSIVE

preparate din diverse grupe farmacologice, care prin diferite mecanisme de acțiune (directe sau indirecte, specifice sau nespecifice) sunt capabile să micşoreze presiunea arterială sistemică majorată şi sunt utile în tratamentul hipertensiunii arteriale.





ANTIHIPERTENSIVELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI RENINĂ – ANGIOTENSINĂ – ALDOSTERON.

I. Inhibitorii secreției reninei
- beta-adrenoliticele

II. Antagoniştii reninei (specifici sau prin anticorpi antireninici)
- aliskiren
- remikiren

III. Inhibitorii enzimei de conversie
- captopril
- enalapril
- lizinopril
- spirapril
- ramipril
- perindopril
- moexipril
- benazepril
- zofenopril
- fozinopril
- cilazapril
- trandolapril
- quinalapril etc.

IV. Antagoniştii receptorilor angiotensinici (AT_2)
- saralazină
- losartan
- irbesartan
- eprosartan
- lozasartan
- telmisartan
- candesartan
- tozasartan
- zolasartan

V. Antagoniştii aldosteronului
- spironolactonă
- triamteren
- amilorid

IV Inhibitorii vasopeptidazelor
- omapatrilat

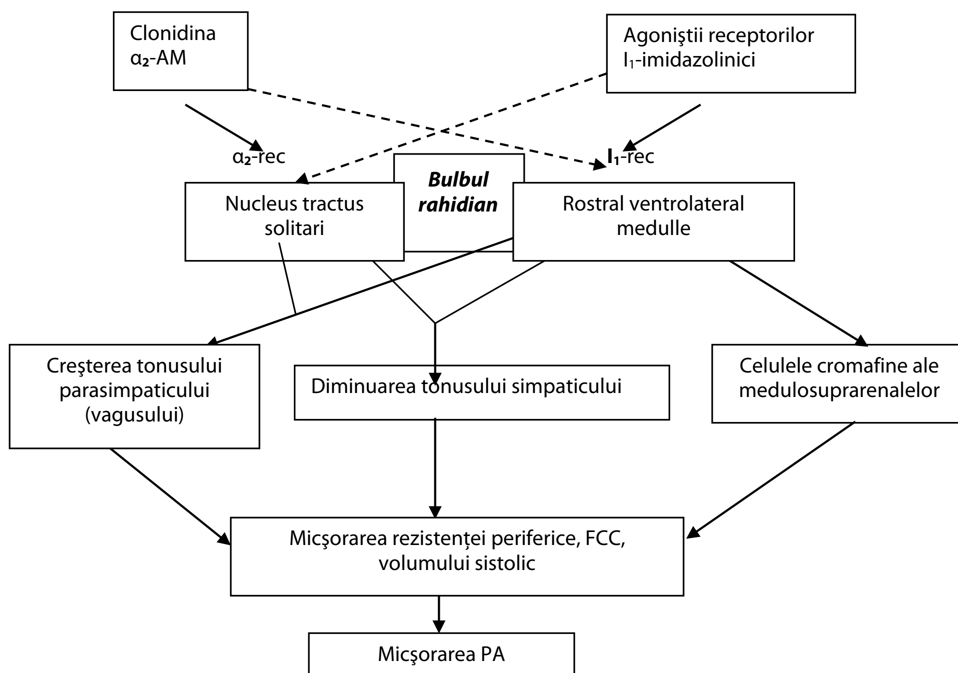
ANTIHIPERTENSIVE-LE CU INFLUENȚĂ ASUPRA ECHILIB-RULUI HIDRO-SALIN

I. Diureticele
- hidroclortiazidă
- clortalidon
- clopamidă
- furosemid
- acid etacrinic
- bumetanidă
- xipamidă
- indapamidă
- metolazon
- spironolactonă
- triamteren
- amilorid

ANTIHIPERTENSIVELE COMBINATE

Nr.	*Denumirea comercială*	*Componenții*
1	**Viscaldex +**	Pindolol +clopamidă
2	**Metopress -**	Metoprolol + hidroclortiazidă
3	**Slou-trazitezin -**	Oxprenolol + clortalidon
4	**Tenoric, tenoretic- atehexal**	Atenolol + clortalidon
5	**Calbeta**	Atenolol + nifedipină
6	**Adelfan**	Rezerpină + dihidralazină
7	**Adelfan-ezidrex alsidrex-G, laziros N, tritinon, relisidrex G**	Rezerpină + dihidralazină + hidroclortiazidă
8	**Adelfan – ezidrex K, trirezid K**	Rezerpină + dihidralazină + hidroclortiazidă + kaliu clorid
9	**Sinepres**	Rezerpină + dihidralazină + dihidroergotoxină
10	**Brinerdin, cristepin, acenozin, normatens**	Rezerpină + clopamidă + dihidroergocristină
11	**Capozid**	Captopril + hidroclortiazidă
12	**Epan N, co-renitec,**	Enalapril + hidroclortiazidă
13	**Moduretic, amilretic, loradur**	Amilorid + hidroclortiazidă
14	**Triampur, apotriazid, diazid, triam-Co**	Triamteren + hidroclortiazidă
15	**Izobar**	Triamteren + meticlotiazidă
16	**Lavilacton**	Furosemid + meticlotiazdă
17	**Frusemen, furezis**	Furosemid + triamteren
18	**Aldacton-saltucin**	Butizidă + spironolactonă
19	**Cozaar**	Losartan + hidroclortiazidă
20	**Papazol**	Bendazol + papaverină
21	**Nicoverină**	Papaverina + acid nicotinic

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIHIPERTENSIVELOR CU ACȚIUNE CENTRALĂ



ANTIHIPERTENSIVELE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

<table>
<tr><th>Parametrii</th><th colspan="2">Particularitățile</th></tr>
<tr><td>Clasificarea</td><td colspan="2">• agoniştii α₂ - adrenoreceptorilor: guanfacină, guanabenz, metildopă;
• agoniştii receptorilor α₂ - adrenergici şi imidazolinici I₁: clonidină;
• agoniştii receptorilor imidazolinici I₁: moxonidină, rilmenidină;</td></tr>
<tr><td>Mecanismul de acțiune</td><td colspan="2">1) stimulează α₂- adrenoreceptorii din centrul vasomotor bulbar, ceea ce conduce la diminuarea tonusului simpatic;
2) metildopa acționează, de regulă, după transformarea în metildopamină şi metilnoradrenalină după ce, fie că acționează stimulator asupra α₂- receptorilor, fie că poate acționa ca mediator "fals";
3) clonidina, guanfacina, guanabenzul datorită excitării α₂- receptorilor presinaptici micşorează eliberarea mediatorilor din membrana presinaptică cu diminuarea tonusului simpatic.</td></tr>
<tr><td>Efectul antihiper-tensiv</td><td colspan="2">1) micşorarea PA este cauzată preponderent de diminuarea rezistenței periferice la utilizarea repetată;
2) se constată o bradicardie cu micşorarea inițială a volumului sistolic şi minut-volumului care ulterior se normalizează;
3) se micşorează activitatea reninei în plasmă;
4) volumul plasmatic creşte la utilizarea metildopei şi nu se modifică la folosirea clonidinei, guanfacinei, guanabenzului;
5) după suspendarea bruscă se poate dezvolta fenomenul rebound;
6) poate fi importantă în realizarea efectului hipotensiv acțiunea sedativă.</td></tr>
<tr><td>Indicațiile</td><td colspan="2">1) HTA uşoară sau moderată ca monoterapie;
2) Puseele hipertensive (sublingual, intern, s/c; i/m);
3) HTA severă în asociații.</td></tr>
<tr><td>Contraindi-cațiile</td><td>- depresie;
- hepatită acută, ciroză hepatică;
- feocromocitom, sindromul Raynaud;
- evoluție gravă a cardiopatiei ischemice, infarct miocardic;</td><td>- maladii cerebrovasculare;
- stări de anxietate (micşorarea concentrației, atenției);
- anemie hemolitică;
- sensibilitate la preparat.</td></tr>
</table>

REACȚIILE ADVERSE ALE α_2- ADRENOMIMETICELOR CENTRALE

Reacțiile adverse	Clonidina	Metildopa	Guanfacina
Sedare	+++	+++	+++
Somnolență	+++	+++	+
Reducerea reacțiilor psihice şi motorii	+++	+	+
Uscăciune în gură	+++	+++	+++
Hipotensiune ortostatică	++	++	++
Depresie	++		
Bradicardie	++	++	++
Fenomenul rebound	++	+	+
Dereglări sexuale (micşorarea libidoului, impotență, galactoree, ginecomastie)	++	++	+
Constipație	++		++
Greață, vomă		++	++
Diaree		++	
Cefalee, amețeli		+++/++	++
Anemie hemolitică		+	
Leucopenie, agranulocitoză		+	
Trombocitopenie		+	
Erupții cutanate		+	
Dereglări hepatice		++	
Artralgie		+	
Miocardită, pericardită		+	
Dereglări extrapiramidale		++	
Sindromul Raynaud	+		

Notă: +- frecvența manifestării reacției adverse.

CARACTERIZAREA EFECTULUI ANTIHIPERTENSIV AL α_2 – ADRENOMIMETICELOR CENTRALE, AGONIŞTILOR I_1 – RECEPTORILOR, ANTAGONIŞTILOR SEROTONINICI ŞI CU ACȚIUNE MIXTĂ

Preparatul	***Calea de administrare***	***Efectul***			***Efectul stabil***	***Dozele antihipertensive***
		începutul	*maxim*	*durata*		
Clonidina	intern	0,5 – 1 ore	2 – 5 ore	6 – 24 ore	câteva zile	0,15 – 0,2 – 0,8mg
	i/v	3 – 5 min.	15 – 20 min.	2 – 8 ore		0,5 – 1ml
	sublingual	15 – 30 min.		câteva ore		0,075mg
	i/m, s/c	0,5 – 1 ore		2 – 5 ore		0,5 – 1ml
	emplastru		2 – 3 zile	7 zile		2,5 – 10mg
Metildopa	intern	1 – 2 ore	4 – 6 ore	24 – 48 ore	2 – 5 zile	1 – 2g
	i/v	1 – 3 ore	3 – 5 ore	6 – 10 ore		
Guanfacina	intern	2 – 4 ore	8 – 12 ore	24 ore	7zile	1 – 3g
Guanabenz	intern	1 oră	2 – 4 ore	12 ore		40 – 32mg
Moxonidina	intern	0,5 – 1 ore	2 – 4 ore	24 – 36 ore		0,2 – 0,8mg
Urapidil	intern	0,5 – 1 ore	2 – 5 ore	12 – 24 ore	1 – 2 săpt.	60 – 180mg
Ketanserina	sublingual		1 oră			
	intern		2 – 3 ore	12 – 24 ore	2 săpt.	20 – 80mg

INFLUENȚA ANTIHIPERTENSIVELOR CENTRALE ASUPRA PARAMETRILOR FIZIOLOGICI

Parametrii	**Clonidina**	**Guanfacina**	**Metildopa**	**Moxonidina**	**$MgSO_4$**
PA	↓	↓	↓	↓	↓
RVP	↓	↓	↓	↓	↓
FCC	↓	↓	↓	0↓	↓
Conductibilitatea AV	0↓	0↓	0↓	0↓	↓
Volumul sistolic	↓	0	↓	0↑	↓
Contractilitatea miocardului	↓	0,↓	↓	0↓	
Secreția reninei	↓	↓	↓	↓	
Retenția Na^+ şi H_2O	↑	0	↑		
Fluxul coronarian	0	0	0	0	
Fluxul cerebral	↓	↓	↑		↑
Fluxul renal	0,↑	0,↑	0↑	0↑	↑
Motilitatea tubului digestiv	↑	↑	↑	↑	↓
Tonusul bronşic	0↑	0,↑	0↑	0↑	↓

AGONIŞTII I_1-RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI CA ANTIHIPERTENSIVE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Parametrii	***Caracterizarea***
Efectul antihipertensiv	- PA sistolică se micşorează cu 20-30 mm Hg; - PA diastolică diminuează cu 10-20mm Hg; - la utilizarea îndelungată nu se dezvoltă toleranță; efectul nu diminuează; - PA se micşorează preponderent în baza reducerii rezistenței periferice şi cu cât sunt mai mari cifrele inițiale cu atât mai vădit ele se micşorează; - spre deosebire de clonidină, nu reduc atât de marcat FCC şi VS (volumul sistolic); - întreruperea bruscă a tratamentului nu se soldează cu sindromul de suspendare "rebound"; - sunt date care demonstrează micşorarea activității reninei în ser şi angiotensinei II, aldosteronului, noradrenalinei în sânge; - pe fundalul scăderii PA, se menține efectul natriiuretic; - poate contribui la regresia hipertrofiei ventriculului stâng la bolnavii cu hipertensiune arterială; - practic nu provoacă sedare şi reducerea activității psihice şi motorii; - exercită efect benefic asupra metabolismului glucidic (creşte secreția de insulină şi sensibilitatea țesuturilor la insulină ca răspuns la administrarea glucozei) şi lipidic (creşte lipoliza), reduc apetitul; - după eficacitate se aseamănă cu hidroclortiazida, atenololul, nifedipina, captoprilul, clonidina, prazosina.
Indicațiile	1) hipertensiune arterială: hipertensiunea arterială cu sindrom metabolic.; 2) se discută perspectivele utilizării în insuficiența cardiacă cronică.
Regimul de dozare	- Doza inițială pentru moxonidină constituie 0,2mg odată pe zi, cu creşterea dozei la necesitate până la 0,4 mg/zi sau chiar 0,2 – 0,4 mg de 2 ori/zi. - Rilmenidina se recomandă în doze de 0,1 – 0,2 mg 1 – 2 ori/zi.
Contraindica-țiile	- bradicardie, bloc AV gradul II – III; - sindromul nodului sinusal bolnav; - dereglări grave ale ritmului ventriculelor; - insuficiență hepatică şi renală gravă; - insuficiență cardiacă gradul IV; - edemul angioneurotic în anamnează;
Precauțiile	- graviditatea; - copii până la 18 ani; - depresie psihică; - claudicație intermitentă; - sindromul Raynaud; - glaucom; - epilepsie; - boala Parkinson.
Reacțiile adverse	Mai frecvent, preparatele pot provoca: - uscăciune în gură (survine la începutul tratamentului, apoi cedează); - sedare, cefalee. Ocazional, se constată: - amețeli; tulburări de somn; - senzație de slăbiciune în membrele inferioare; - edeme periferice; - bradicardie; - dereglări gastrointestinale, - reacții alergice.
Farmacocine-tica	Moxonidina şi rilmenidina: - se absorb bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate mare (88% moxonidina şi totală la rilmenidină); - cuplarea cu proteinele plasmatice este nesemnificativă; - preparatele au un volum de distribuție mare (circa 5 l/kg); - moxonidina se metabolizează circa 10-20%; - eliminarea pentru ambele preparate este renală, sub formă preponderent neschimbată; **-** $T_{0,5}$ constituie pentru moxonidină 2-3 ore, iar rilemenidină – 8 ore**.**

FARMACOCINETICA ANTIHIPERTENSIVELOR CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Parametrii	Clonidină	Metildopă	Guanfacină	Moxonidină
Absorbția	≈ 100%	50%	complet şi rapid	85 – 90%
Biodisponibilitatea	mare	25%	mare	84 – 88%
C max	2 – 5 ore	4 – 6 ore	1 – 4 ore	1 oră
Concentrația stabilă		2 – 3 zile	4 zile	
Cuplarea cu proteinele plasmatice	20 – 40%	20%	64%	6 – 8%
Vd (volumul de distribuție)		0,29 – 0,37l/kg		1,4 – 3 l/kg
Metabolizarea în ficat	50%	30 – 40%	preponderentă	10%
Eliminarea neschimbată prin urină	50%	70%	30%	90%
$T_{0,5}$	12 – 16 ore	8 ore	17 ore (12 – 23)	2 – 3 ore
Penetrarea în lapte	da	da	da	?
Penetrarea prin placentă	da	da	?	?

BLOCANTELE RECEPTORILOR SEROTONINICI CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Ketanserină*
Mecanismul de acțiune	- blochează selectiv $5HT_2$ receptorii serotoninici periferici de la nivelul vaselor; - posedă şi efect central prin diminuarea tonusului simpatic; - blochează suplimentar α_1-receptorii postsinaptici la periferie; - inhibă secreția de aldosteron prin acțiune directă asupra zonei glomerulare a corticosuprarenalelor; - inhibă agregarea plachetară indusă de serotonină.
Efectul antihipertensiv	- dilată mai marcat vasele rezistive cu micşorarea postsarcinii; - provoacă o venodilatație parțială cu reducerea presarcinii; - FCC şi MV se micşorează moderat; - nu influențează sau poate diminua nivelul trigliceridelor şi colesterolului total; - la administrarea i/v, poate micşora presiunea în artera şi capilarele pulmonare; - filtrația glomerulară nu se modifică, fluxul renal poate creşte uşor.
Indicațiile	- HTA uşoară sau moderată, îndeosebi la bătrâni; - HTA asociată cu ateroscleroza membrelor (claudicația intermitentă); - HTA după by-pass aortocoronarian.
Contraindicațiile	- tahicardie ventriculară; - alungirea intervalului QT (sindromul QT idiopatic sau prin antiaritmice din clasele IA, IC şi III); - insuficiență hepatică sau renală.
Reacțiile adverse	Sunt minore - somnolență, slăbiciune; - uscăciune în gură; - alungirea intervalului Q T, T negativ; - aritmii ventriculare, alungirea QT – în cazul asocierii cu diureticele ce elimină K^+
Regimul de dozare	Inițial – câte 20 mg 1-2 ori/zi, cu creşterea la 1-2 săptămâni la 40mg 1-2 ori/zi.
Farmacocinetica	- biodisponibilitatea 16-60%; - $T_{0,5}$ = 9 ore; - se metabolizează cu formarea de metaboliți (ketanserol), ce se transformă din nou în ketanserină; -$T_{0,5}$ creşte în maladiile hepatice, insuficiența renală.

INHIBITORII ADRENERGICI CU ACȚIUNE MIXTĂ

Parametrii	**Urapidil**
Mecanismul de acțiune	- blochează α_1-rceptorii postsinaptici; - posedă efect antihipertensiv central, diferit de cel al α_2-adrenomimeticelor centrale; - blochează 5-HT_{1A}-receptorii serotoninergici centrali din bulb, cu micşorarea tonusului simpatic; - se presupune şi un efect β_1-adrenoblocant slab.
Efectul antihipertensiv	- micşorează rezistența periferică, datorită dilatației arterelor şi, parțial, a venelor; - FCC, MV sau nu se modifică, sau se micşorează neesențial (FCC); - la utilizarea îndelungată, reduce rezistența vaselor renale, cu creşterea fluxului şi filtrației glomerulare; - poate provoca o retenție de natriu prin creşterea nivelului angiotensinei II şi aldosteronului; - la administrarea de durată nu modifică nivelul glucozei, lipidelor şi uraților în ser; - efectul antihipertensiv se realizează treptat.
Indicațiile	- HTA uşoară sau moderată ca monoterapie; - HTA gravă în asociație cu diureticele, blocantele canalelor calciului; - puseele hipertensive.
Contraindica-țiile	- dereglări hepatice; - stenoză aortală; - neînchiderea ductului arterial; - graviditatea, lactația; - hipersensibilitatea la preparat.
Reacțiile adverse	- cefalee, amețeli, slăbiciune, dereglări de somn; - hipotensiune arterială cu tahicardie; - uscăciune în gură; - greață, vomă.
Regimul de dozare	- inițial – câte 30mg de 2 ori/zi, doza se poate creşte treptat la 60 sau 90mg de 2 ori/zi; - în puseele hipertensive – câte 5-10ml sol.0,5% i/v.
Farmacocine-tica	- biodisponibilitatea 78% şi nu depinde de administrarea hranei; -80% se cuplează cu proteinele plasmatice; - se metabolizează cu formarea de metaboliți activi; -$T_{0,5}$ – 4 ore la adulți; la bătrâni (>80 ani) – 8,9 ore; în maladiile hepatice – 20,5 ore; - se elimină în 24 ore 50-70% din doza administrată.

GANGLIOBLOCANTELE CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Caracterizarea*	
1	**2**	
Mecanismul de acțiune	Blochează competitiv N_1- colinoreceptorii din ganglionii vegetativi (preponderent simpatici), cu reducerea fluxului de impulsuri vasoconstrictoare, cu dilatarea vaselor şi micşorarea pre- şi postsarcinii, rezistenței periferice, volumului de sânge circulant, minut volumului.	
Efectul antihipertensiv	- dilatarea vaselor rezistive (RVP) cu micşorarea postsarcinii; - relaxarea venelor cu reducerea presarcinii şi depozitarea sângelui; - diminuarea MV şi VS preponderent din cauza micşorării aportului venos; - diminuarea presiunii în ventriculul drept şi în circuitul mic; - dilatarea arterelor mici, anastomozelor arterio-venoase şi sfincterelor precapilare cu creşterea microcirculației (uneori până la stază cu pericol de tromboze); - diminuarea reflexelor compensatorii de menținere a PA la modificarea poziției corpului (e posibil colapsul ortostatic); - dezvoltarea tahifilaxiei la utilizarea repetată; - dezvoltarea tahicardiei reflectorii.	
Indicațiile (se folosesc rar)	Preparatele de scurtă durată: - hipotensiune dirijată; - pusee hipertensive (în deosebi – disecția de aortă etc.); - eclampsia, nefropatia gravidelor;	Preparatele cu durată medie şi lungă: - hipertensiune arterială (rar); - pusee hipertensive; - edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic; - eclampsie; - ulcer gastric şi duodenal (rar); - dereglări ale circulației periferice.

1	2
Contraindica-țiile	- feocromocitom; - hipotensiune arterială; - ateroscleroză coronariană şi cerebrală; - tromboze; - infarct miocardic recent suportat; - ictus ischemic, hemoragie subarahnoidală; - insuficiență renală şi hepatică.
Regimul de dozare	Trimetafan – i/v – bolus – 0,1-0,2mg/kg; i/v perfuzie – inițial 3mg/min., apoi 0,5-1,5mg/min. Trepiriu – i/v bolus-40-80mg; i/v – perfuzie, inițial sol.0,1% – 70-80 pic./min., apoi 30-40 pic./min. Hexametoniu - i/v, i/m-6 – 75mg de 3-4ori/zi, intern – 100-300mg de 3-4ori/zi. Azametoniu - i/v, i/m- 15 –150mg de 2-3ori/zi. Pempidină – intern – 2,5-5mg de 2-5 ori/zi. Trimetidină – intern – 5-50mg de 1-2ori/zi, i/v, i/m- 5-10mg de 1-3 ori/zi.

EVOLUȚIA ÎN TIMP A EFECTULUI HIPOTENSIV AL GANGLIOPLEGICELOR

Preparatul	*Calea de administrare*	*Începutul efectului*	*Efectul maxim*	*Durata efectului*
Trimetafan	i/v perfuzie	2-3 min.	5-10 min.	10-20 min.
Trepiriu iodid	i/v perfuzie	2-3 min.	5-10 min.	10-30 min.
Imechină	i/v perfuzie	2-3 min.	5-10 min.	4-20 min.
Hexame-toniu	i/v	2-5 min.	30-60 min.	3 ore
	i/m	15-20min.	30-60min.	3-4 ore
	intern	0,5-1 oră	1-2 ore	3-4 ore
Azametoniu	i/v	2-5 min.	30-60min.	2-4 ore
	i/m	15-20min.	30-60min.	2-4 ore
Pempidină	itern	0,5-1 oră	1-2 ore	6-10 ore
Trimetidină	i/v	2-5 min.	30-60min.	>12 ore
	i/m	15-20min.	30-60min.	>12 ore
	intern	0,5-1 oră	1-2 ore	>12 ore

PARTICULARITĂȚILE DE ADMINISTRARE A GANGLIOPLEGICELOR

Preparatul	*Calea de administrare*	*Începutul acțiunii*	*Durata acțiunii*	*Doza maximă nictimerală*
Trimetafan	perfuzie i/v	2 –3 min.	10 – 20 min.	0,3-6 mg/min.
Trepiriu iodid	perfuzie i/v	2 – 3 min.	10 – 30 min.	40-80 mg
Azametoniu	i/v, i/m	2 – 5 min. 15 – 20 min.	2 – 4 ore 2 – 4 ore	450 mg
Hexametoniu	i/v i/m	2 – 5 min. 15 – 20 min.	3 ore 3 – 4 ore	300 mg
	intern	30 – 60 min.	3 – 4 ore	300 mg
Pempidină	intern	30 – 60 min.	6 – 10 ore	30 mg
Pahicarpină	i/m s/c	15 – 20 min. 20 – 30 min.	8 – 12 ore 8 – 12 ore	450 mg
	intern	30 – 60 min.	8 – 12 ore	600 mg

SIMPATOLITICELE CA ANTIHIPERTENSIVE

<table>
<tr><th>Parametrii</th><th colspan="5">Caracterizarea</th></tr>
<tr><td>Efectul antihipertensiv</td><td colspan="5">- micşorează PA sistolică şi diastolică;
- reducerea PA este cauzată atât de diminuarea rezistenței vasculare periferice, MV, cât şi a frecvenței contracțiilor cardiace;
- inițial (pe câteva ore) se poate constata o creştere a PA;
- guanetidina acționează mai puternic ca rezerpina, iar uneori poate provoca chiar o micşorare brutală a PA datorită efectului ganglioplegic;
- la utilizarea îndelungată se constată o retenție hidrosalină cu diminuarea efectului hipotensiv;
- rezerpina posedă şi efect sedativ.</td></tr>
<tr><td>Indicațiile</td><td colspan="5">Rezerpina – HTA uşoară;
- HTA moderată în asociere cu alte medicamente;
- distonia neuro-vegetativă;
- adjuvant în crize hipertensive.
Guanetidina – HTA gravă.</td></tr>
<tr><td>Regimul de dozare</td><td colspan="5">Rezerpina – intern – 0,05-0,25mg o dată pe zi.
Guanetidina – intern – 6,25-50mg o dată pe zi.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Durata efectului antihipertensiv</td><td>Rezerpina</td><td>i/v

i/m

intern</td><td>efectul se începe peste - 30 min.;
efectul se începe peste 30-60 min.;
efectul se începe peste 3-4 zile;</td><td>maxim peste 1-2 ore;
stabil peste 3-4 săpt.;</td><td>cu o durată de 6-8 ore;

cu o durată de 10-12 ore;
stabil peste 2-4 săpt.;</td></tr>
<tr><td>Guanetidina</td><td>intern</td><td>efectul se începe peste 3-4 zile</td><td>stabil peste 7 zile</td><td>durata 4-14 zile</td></tr>
</table>

INFLUENȚA GANGLIOBLOCANTELOR, SIMPATOLITICELOR ASUPRA UNOR PARAMETRI FUNCȚIONALI

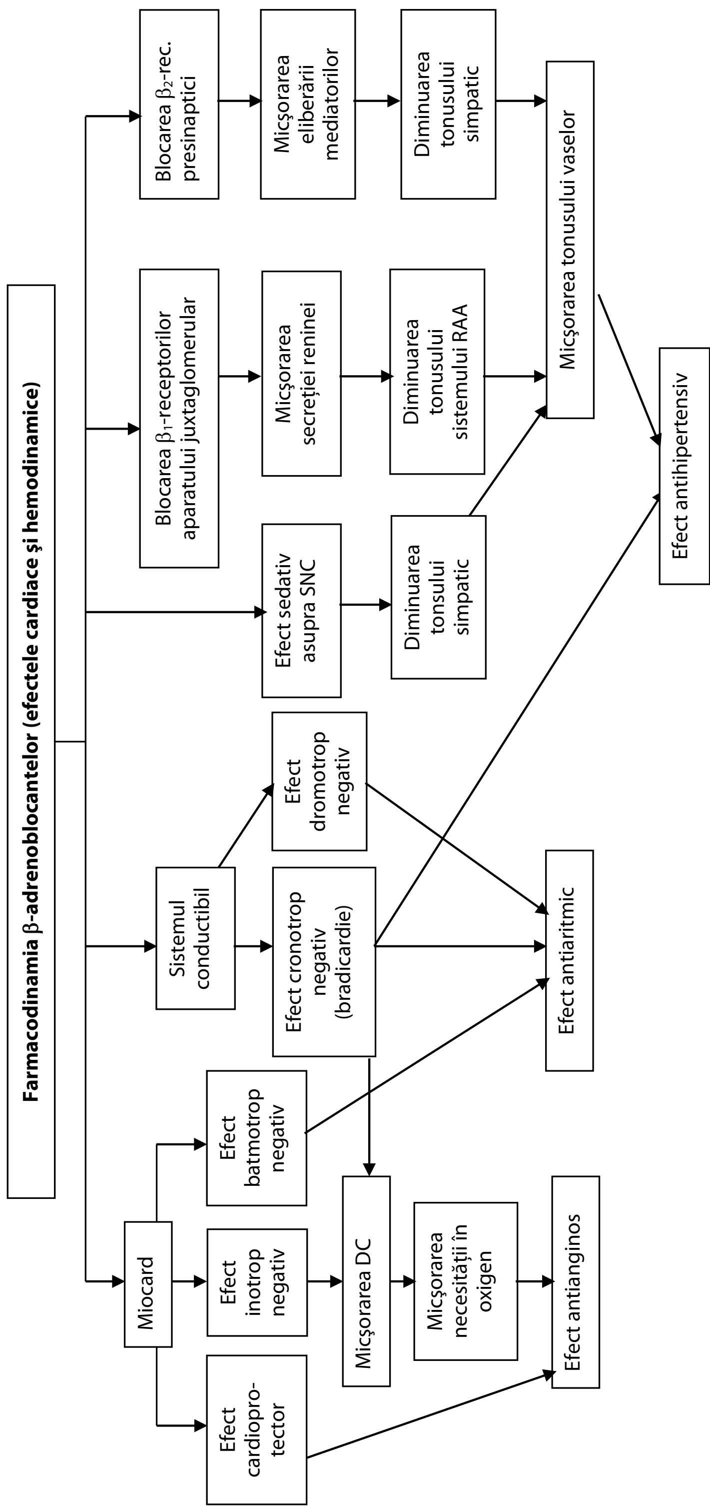
Parametrii	*Hexametoniu*	*Azametoniu*	*Pempidina*	*Trimetafan*	*Guanetidina*	*Rezerpina*
PA	↓	↓	↓	↓	↓	↓
RVP	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Tonusul venelor	↓	↓	↓	↓	↓	
Presiunea în artera pulmonară	↓	↓	↓	↓		
FCC	↓0 (↑)	↓0 (↑)	↓0 (↑)	↓0 (↑)	↓	↓
VS	↓	↓	↓	↓	↓	0↓
Contractilitatea	0	0	0	0	↓	↓
Conductibilitatea AV	0	0	0	0	0↓	0↓
Fluxul coronarian	0↓		0↓	0↓	0↓	0
cerebral				↓	↓	0↓
renal					↓	0
Secreția reninei					0	↓
Retenția Na^+ şi H_2O					↑	↑
Motilitatea tubului digestiv	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Tonusul bronşic	↓	↓	↓	↓	↑	↑

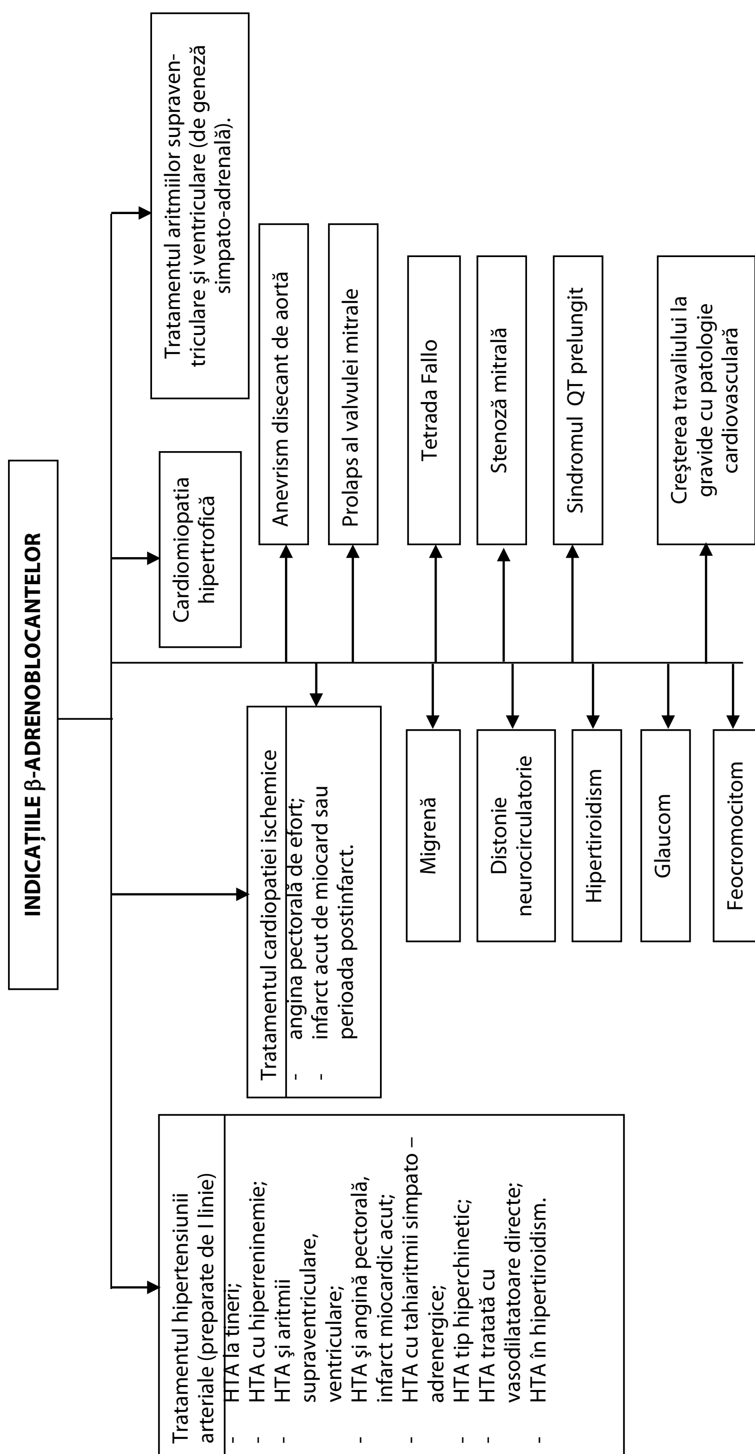
Notă:

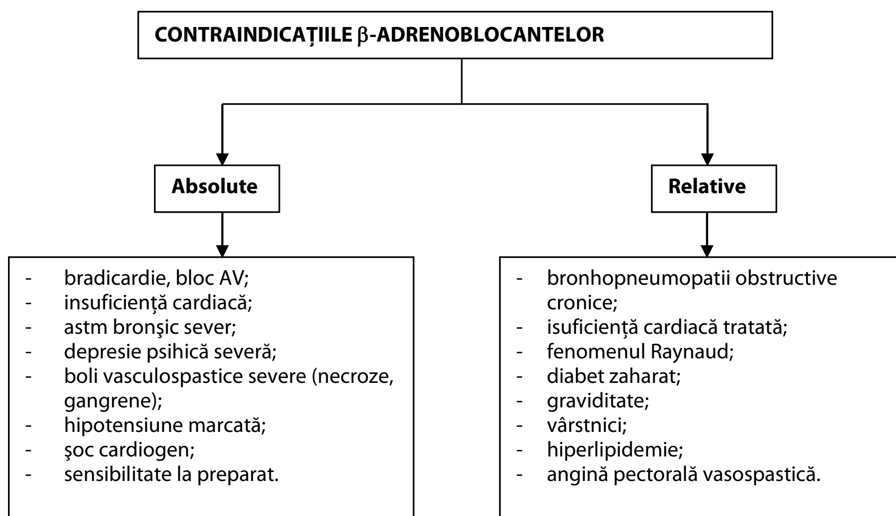
↑ - creşte (↑) - creşte reflector

↓ - micşorează 0 – nu influențează

BETA –ADRENOBLOCANTELE CA ANTIHIPERTENSIVE




INDICAȚIILE β-ADRENOBLOCANTELOR
Tratamentul aritmiilor supraven-triculare și ventriculare (de geneză simpato-adrenală).
Cardiomiopatia hipertrofică
Anevrism disecant de aortă
Prolaps al valvulei mitrale
Tetrada Fallo
Stenoză mitrală
Sindromul QT prelungit
Creşterea travaliului la gravide cu patologie cardiovasculară
Tratamentul cardiopatiei ischemice
- angina pectorală de efort;
- infarct acut de miocard sau perioada postinfarct.
Migrenă
Distonie neurocirculatorie
Hipertiroidism
Glaucom
Feocromocitom
Tratamentul hipertensiunii arteriale (preparate de I linie)
- HTA la tineri;
- HTA cu hiperreninemie;
- HTA și aritmii supraventriculare, ventriculare;
- HTA și angină pectorală, infarct miocardic acut;
- HTA cu tahiaritmii simpato – adrenergice;
- HTA tip hiperchinetic;
- HTA tratată cu vasodilatatoare directe;
- HTA în hipertiroidism.



DOZELE BETA-ADRENOBLOCANTELOR CA ANTIHIPERTENSIVE

Preparatul	*Dozele medii/zi (mg)*	*Nr. de prize*
Atenolol	25-100	1-2
Acebutolol	200-800	1-2
Betaxolol	10-20	1
Bisoprolol	2.5-10	1
Metoprolol	50-200	2-3
Nebivolol	2,5-5	1
Oxprenolol	60-200	2-3
Pindolol	10-40	2-3
Propranolol	60-160	2-3
Sotalol	80-160	1-2
Celiprolol	200-500	1-2

REACȚIILE ADVERSE ALE BETA-ADRENOBLOCANTELOR CA ANTIHIPERTENSIVE

Particularitățile reacțiilor adverse
În cadrul tratamentului hipertensiunii arteriale e necesar de ținut cont de unele aspecte: - La diabetici, beta-adrenoblocantele favorizează reacții hipoglicemice, în urma inhibării formării glucozei din glicogen (fenomen dependent de catecolamine). - Administrarea îndelungată de β-adrenoblocante (îndeosebi neselective şi fără ASI) poate produce creşterea trigliceridelor, colesterolului total LDL şi diminuarea HDL. - Întreruperea bruscă a tratamentului antihipertensiv poate provoca sindromul rebound (agravarea ischemiei miocardice până la infarct, creşterea presiunii arteriale până la crize, apariția aritmiilor severe etc.).

BLOCATELE ALFA – ADRENERGICE CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Caracterizarea alfa-adrenoblocantelor*
Aspecte generale	- Interesul către *α*-adrenoblcante, în ultimii ani, a crescut mai ales în cazurile hipertensiunii arteriale, dezvoltate pe fundalul altor maladii, precum prostatitele, dislipidemiile, diabetul zaharat, endarterita obliterantă etc. - Efectul hipotensiv se dezvoltă în urma blocării α_1 *şi* α_2 -adrenoreceptorilor postsinaptici, cu împiedicarea acțiunii noradrenalinei, eliberate din membrana presinaptică sau catecolaminelor din sânge asupra acestora.
Efectul antihipertensiv	- Preparatele dilată vasele renale, mezenteriale, pielii şi mucoaselor, ceea ce duce la scăderea rezistenței periferice, presiunii arteriale şi ameliorarea microcirculației. - În rezultatul hipotensiunii arteriale şi sporirii eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică datorită blocării α2-receptorilor presinaptici poate surveni o tahicardie reflectorie. - Alfa-1-adrenoblocantele selective, provoacă mai puțin tahicardie reflectorie, aceasta fiind cauzată, în principal, de gradul de micşorare a presiunii arteriale. - Alfa-adrenoblocantele exercită preponderant acțiune indirectă asupra inimii prin scăderea rezistenței periferice, micşorarea presarcinii şi presiunii în circuitul mic, fapt ce se răsfrânge pozitiv asupra activității ventriculului stâng (se micşorează lucrul lui, precum şi presiunea telediastolică), iar apoi se reduce şi postsarcina. - Toate acestea (dacă nu este tahicardie) duc la micşorarea lucrului cordului, a necesității în oxigen şi ameliorarea circulației coronariene.
Indicațiile	α_1 – adrenooblocantele selective se utilizează în tratamentul: - HTA la pacienții cu hiperplazie benignă a prostatei; - HTA la pacienții cu diabet zaharat; - HTA la pacienții cu bronşită cronică obstructivă; - HTA la pacienții cu ateroscleroză obliterantă a vaselor periferice; - HTA la fumători. Alfa-adrenoblocantele neselective sunt folosite: - în jugularea şi profilaxia puseelor hipertensive la bolnavii cu feocromocitom; - la suspendarea clonidinei; - la utilizarea produselor ce conțin tiramină; - în timpul tratamentului cu inhibitorii MAO. Alfuzosimul şi tamsulozinul sunt indicate doar în tratamentul hipertrofiei benigne a prostatei.
Regimul de dozare	Dozele terapeutice pentru alfa-adrenoblocante constituie: - 50-100 mg de 3-5 ori/zi pentru fentolamină; - 1-20 mg/zi în 2-3 prize pentru prazosină; - 1-20 mg/zi într-o priză – pentru terazosină; - 1-16 mg/zi într-o priză – pentru doxazosină; Administrarea preparatelor se începe cu doze mici (0,5 mg prazosină, 0,1 mg terazosină), apoi fiecare 1-2 săptămâni doza se dublează, până la cele efeciente cu monitorizarea PA şi reacțiilor adverse.

α - ADRENOBLOCANTELE CA ANTIHIPERTENSIVE

Preparatul	*Calea de administrare*	*Efectul hipotensiv*			*Efectul stabil*
		începutul	**maxim**	**durata**	
Fentolamină	per os i/v i/m	25-30 min. imediat 5-10 min.	2 ore 2-5 min. 20 min.	5-6 ore 15-20min. 30-45 min.	
Fenoxibenzamină	intern		3-4 ore	3-4 zile	
Prazosină	intern	0,5-3 ore	1-4 ore	6-12 ore	3-5 zile
Terazosină	intern	15 min.	1-2 ore	24 ore	1-2săpt.
Doxazosină	intern	1-2 ore	2-6 ore	24 ore	1-2săpt.
Proroxan	Intern I/m	05-1 oră 10-15 min.	1-2 ore 0,5 ore	8-12 ore 8-12 ore	
Dihidroergotamină	intern	0,5-1oră	2 ore	8-12 ore	

FARMACOCINETICA α_1- ADRENOBLOCANTELELOR

Parametrii	*Prazosina*	*Terazosina*	*Doxazosina*
Absorbția	rapidă	completă	bună
Biodisponibilitatea	50-85%	90%	62-69%
Cuplarea cu proteinele	97% (20% cu eritrocitele)	90-94%	98%
Metabolizarea	în ficat (80%)	în ficat	în ficat
$T_{0,5}$	2-7 ore	11-13 ore	19-22 ore
Eliminarea	90% – tubul digestiv 13% – rinichi	40% – bilă 20% – urină (20 şi10% neschimbată)	63% – scaun 9% – urină
Eliminarea presistemică	da	-	-
Metaboliții activi	sunt	-	-

INFLUENȚA α- ADRENOBLOCANTELOR ASUPRA UNOR PARAMETRI FUNCȚIONALI

Parametrii	*Fentolamina*	*Proroxan*	*Dihidroergotamina*	*Doxazosina*	*Prazosina*	*Terazosina*
PA	↓	↓	0↓	↓	↓	↓
RVP	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Tonusul venelor	↓		↑	↓	↓	↓
Presiunea în artera pulmonară	↓				↓	↓
FCC	0 (↑)	↓	0(↑)	0(↑)	↓(↑)	0(↑)
VS	0	↓	0		↓0↑	
Conductibilitatea AV	0 (↑)	↓	0		↓(↑)	
Contractilitatea	0 (↑)		0		0(↑)	
Fluxul coronarian **Fluxul cerebral**	0↓ ↑		 ↑		0↑ ↑	
Secreția reninei	↑		0	↑	↑	↑
Retenția Na^+ şi H_2O	↑			0↑	0↑	0↑
Motilitatea tubului digestiv	0 ↑	0	0	0↑	0↑	0↑
Tonusul bronşic	↑	0↓	0↓	↓	↓	↓

Notă:
↑ - creşte
(↑) - creşte reflector
↓ - micşorează
0 - nu influențează

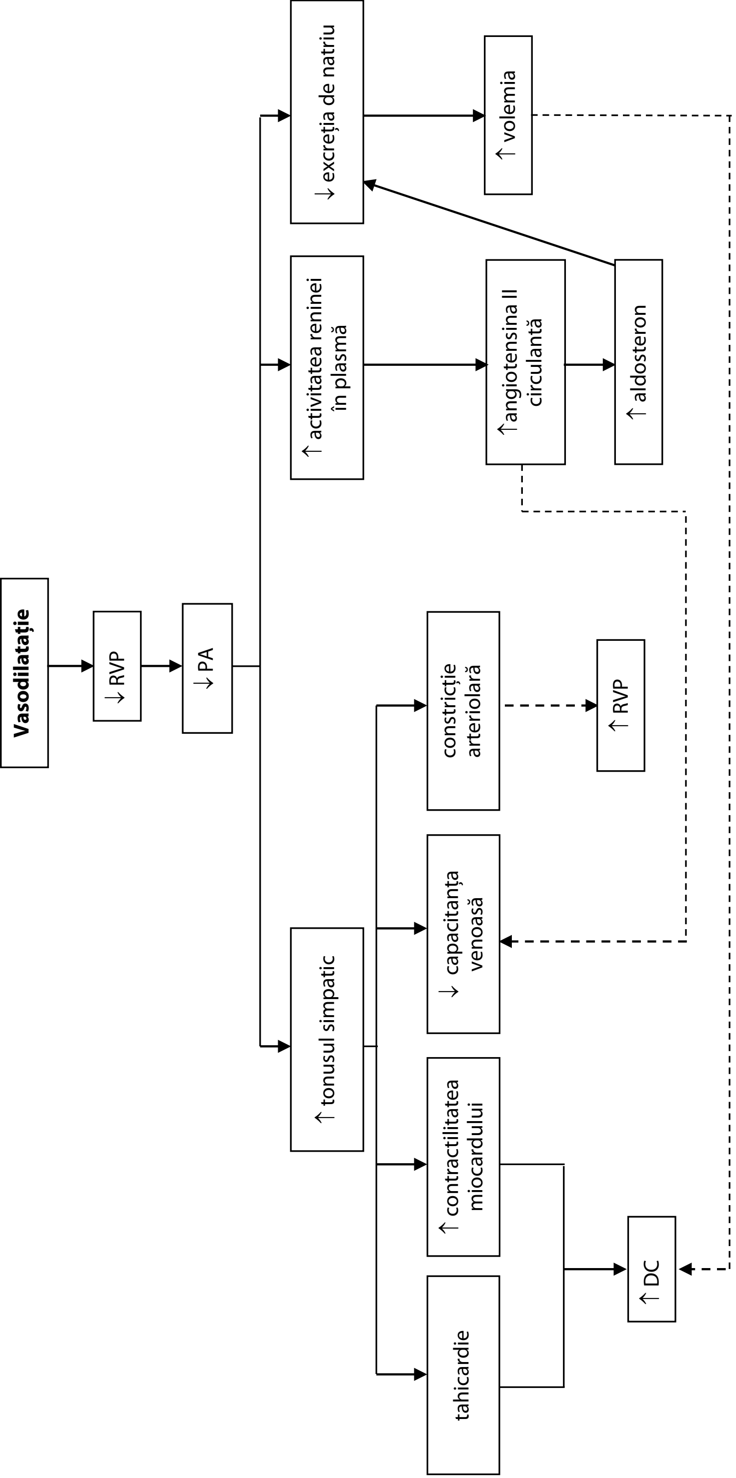
CARACTERIZAREA EFECTULUI HIPOTENSIV AL ARTERIODILATATOARELOR

Preparatul	***Caracterizarea***	
	Mecanismul de acțiune	***Efectul antihipotensiv***
Hidrala-zină	- vasodilatație directă prin inhibiția fosforilării unui lanț specific al miozinei; - inhibiția influxului de Ca^{++} în celulă în timpul contracției sau diminuarea eliberării Ca^{++} din depou.	- dilată preponderent arterele, cu efect minim asupra venelor; - crește reflector tonusul simpatic cu tahicardie (datorită catecolaminelor eliberate, sau reflector la ↓ PA); - crește fluxul renal, dar nu modifică filtrația glomerulară; - la utilizarea îndelungată se dezvoltă toleranță la efectul hipotensiv; - nu provoacă hipotensiune ortostatică;.
Minoxidil	- vasodilatație directă; - activează (deschide) canalele de K^+ cu efluxul K^+ din celulă, ceea ce duce la hiperpolarizarea membranei, iar ulterior la închiderea canalelor de Ca^{++} potențial dependente, urmată de vasodilatație.	- dilată preponderent arterele și foarte puțin venele; - provoacă tahicarie reflectorie cu creșterea MV; - crește activitatea reninei și secreția catecolaminelor, precum și contribuie la hiperaldosteronism secundar cu retenția Na^+ și apei; - are efect protectiv asupra rinichilor și retinei, îndeosebi în hipertensiunea arterială malignă; - nu provoacă hipotensiune ortostatică; - efectul este dependent de doză.;
Diazoxid	- diminuarea Ca^{++} intracelular și relaxarea musculaturii netede.	- dilată arterele, fără a influența venele; - i/v – rapid micșorează PA sistolică și diastolică; - crește FCC și MV; - nu provoacă hipotensiune ortostatică; - induce retenția Na^+ și apei; - micșorează filtrația glomerulară.

INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE ARTERIODILATATOARELOR

Indicațiile	**Hidralazina**	**Minoxidil**	**Diazoxid**
Hipertensiunea arterială	+ (în asociații)	malignă sau refractară, cu insuficiență renală	-
Hipertensiunea renovasculară	+	+	-
Puseele hipertensive	+	–	+ (inclusiv cu encefalopatie, eclampsie)
Insuficiența cardiacă	+ (în asociații)	-	-
Hipoglicemia			+ (intern)
Contraindicațiile	**Hidralazina**	**Minoxidil**	**Diazoxid**
Cardiopatia ischemică	+	+	+
Valvulopatiile mitrale	+		
Maladiile cerebrovasculare	+		+
Insuficiența cardiacă	+ (ca monoterapie)	?	±
Coarctația aortei	+	+	+
Insuficiența renală progresivă	+		±
Feocromocitomul		+	+
Pericardita exudativă		+	
Maladiile obliterante vasculare			+

EFECTELE SECUNDARE REFLEXE CAUZATE DE VASODILATATOARELE MIOTROPE



FARMACOCINETICA ARTERIODILATATOARELOR MIOTROPE

Parametrii	*Hidralazină*	*Minoxidil*	*Diazoxid*
Absorbția	90%	bună	rapidă
Biodisponibilitatea	30-50% (dependență genetică)	90-95%	
Cuplarea cu proteinele	90%	?	90%
Metabolismul	acetilare (dependentă genetic)	90% în ficat cu metaboliți activi	în ficat
$T_{0,5}$	2-4 ore	4,1 ore	20-36 ore
Eliminarea	renală (2-14% neschimbată)	97% metaboliți	10-90%

CARACTERIZAREA EFECTULUI ANTIHIPERTENSIV

Preparatul	*Calea de administrare*	*Efectul antihiperteniv*		
		începutul	**maxim**	**durata**
Hidralazină	intern	45 min.	1 oră	2-6 ore
	i/v	10-20 min.	15-30 min.	2-6 ore
Minoxidil	intern	0,5-1 oră	4-8 ore	72-100 ore
Diazoxid	i/v	1-3 min.	2-5 min.	4-24 ore
Nitroprusiat de natriu	i/v perfuzie	30-60 sec.		1-10min.

REACȚIILE ADVERSE ALE ARTERIODILATATOARELOR CA ANTIHIPERTENSIVE

Preparatul	*Efecte adverse*	
	specifice	***comune***
Hidralazină	- polinevrite periferice (deficit Vit.B_6); - artralgie, artrite, glomerulonefrite; - fenomen lupic, vasculite; - anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie; - erupții cutanate (sindromul Stevens-Johnson); - dereglări sexuale (impotență); - dereglări dispeptice (greață, diaree, anorexie, dereglări ale gustului).	- tahicardie, aritmii; - agravarea anginei pectorale până la ischemie şi infarct miocardic; - cefalee; - eritem facial; - retenție hidrosalină cu edeme; - congestie nazală; - parestezii.
Minoxidil	- dereglări ale văzului; - reacții alergice (rar); - hirsutism, polimenoree; - revărsări pericardice; - hipertricoză; - dereglări metabolice (creşterea creatininei, azotului, ureei, fosfatazei alcaline, hemoglobinei, glucozei).	
Diazoxid	- reacții alergice; - dereglări metabolice; (hiperglicemie, hiperlipidemie, cetoacidoză, hiperuricemie); - dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, dereglări gustative); - dereglări sexuale (micşorarea libidoului, hirsutism); - anemie hemolitică, leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie; - simptome extrapiramidale; - necroză la injectarea intravenoasă.	

NITROPRUSIATUL DE SODIU CA ANTIHIPERTENSIV

Parametrii	*Caracterizarea nitroprusiatului de sodiu*
Mecanismul de acțiune	- Nitroprusiatul de sodiu (nitrofericianura, naniprus, neprid) prezintă un arterio- şi venodilatator puternic de scurtă durată (5-10 min). - În organism nitroprusiatul de sodiu eliberează monoxid de azot (NO) ce activează guanilatciclaza din celulele musculare, intensifică formarea GMPc în artere şi vene cu dilatarea acestora.
Efectul antihipertensiv	- scade rezistența vasculară periferică (RVP) prin micşorarea pre- şi postsarcinii; - ameliorează lucrul ventriculului stâng, creşte debitul cardiac, ameliorează hemodinamica intracardiacă, diminuează presiunea în circuitul mic; - micşorarea RVP determină hipotensiune arterială, urmată de o tahicardie reflectorie; - pacienții cu insuficiență cardiacă de stază nu fac tahicardie, în unele cazuri fac bradicardie.
Indicațiile	- Nitroprusiatul de sodiu se administrează în urgențe hipertensive, edem pulmonar, hipotensiune dirijată. - Se consideră preparat de elecție în hipertensiunea arterială cu: - hemoragie intracerebrală; - encefalopatie hipertensivă; - insuficiență coronariană acută; - insuficiență cardiacă; - edem pulmonar. - În unele cazuri poate fi utilizat în hipertensiunea arterială cu: - anevrism disecant de aortă; - insuficiență renală; - feocromocitom; - eclampsie. - Nitroprusiatul de sodiu poate fi folosit pentru hipotensiunea dirijată.
Regimul de dozare	Soluția de nitroprusiat se pregăteşte *ex tempore*, dizolvând conținutul flaconului de 50 mg în 250-500 ml soluție de glucoză 5% şi se începe perfuzia cu viteza 0,25- 0,5 μg/kg/min., ce constituie 3-4 pic./min. La necesitate, doza poate fi majorată. Administrarea preparatului poate dura 12-24 ore, însă soluția pregătită poate fi păstrată nu mai mult de 4-5 ore, după ce se pregăteşte alta pentru evitarea intoxicațiilor cu cianide.
Reacțiile adverse	Nitroprusiatul de sodiu poate provoca: - hipotensiune marcată; - sudorație; - greață, vomă; - nelinişte; - poate contribui la acumularea de tiocianat, methemoglobinemie; - spasme musculare; - confuzie, tulburări psihotice.

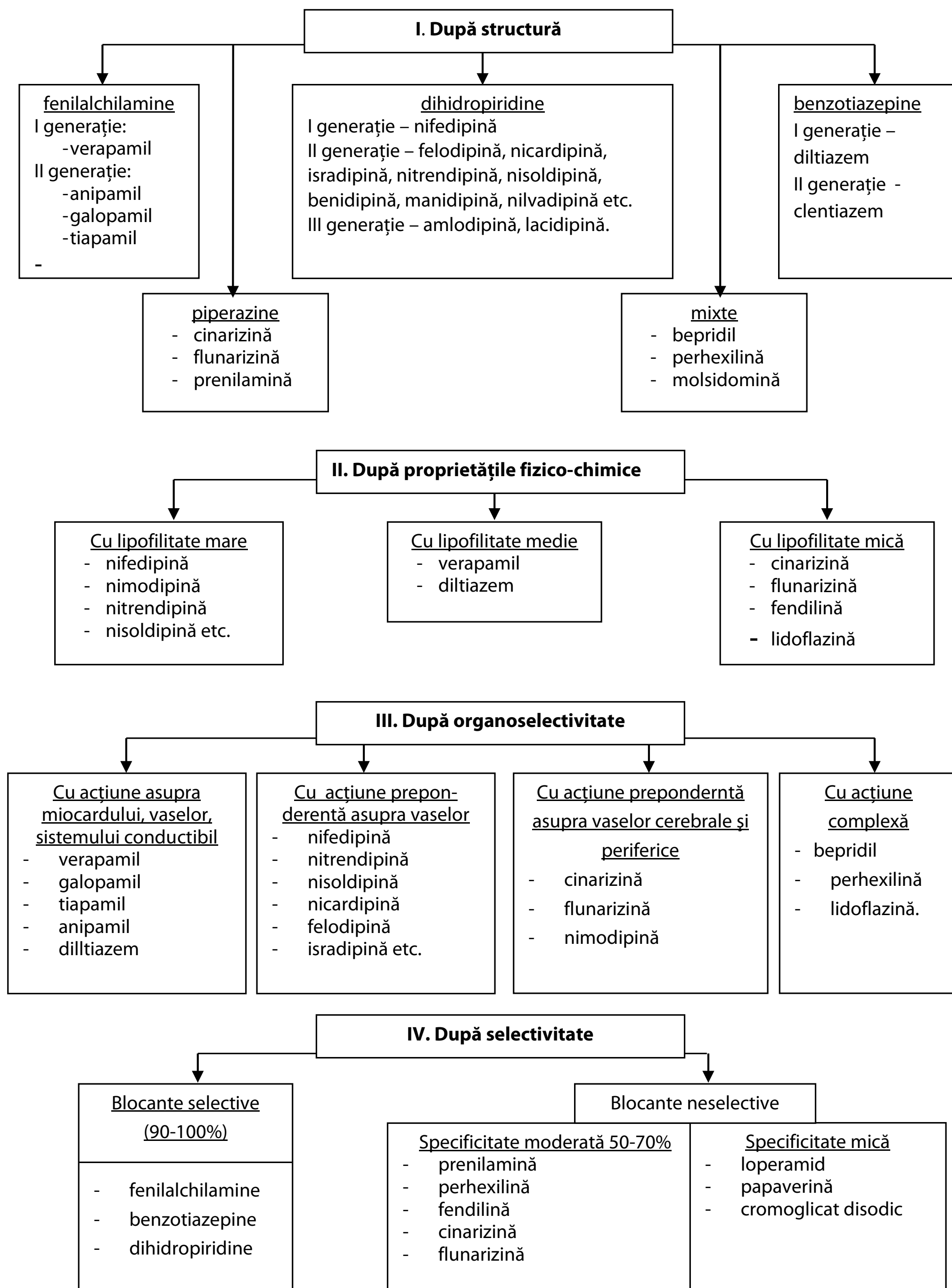
PREPARATELE DE MAGNEZIU CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor de magneziu*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Mecanismul de acțiune se reduce la micşorarea sub influența ionilor de magneziu a eliberării neuromediatorilor în fanta sinaptică, îndeosebi a acetilcolinei la nivelul membranei presinaptice prin antagonism cu ionii de calciu. Acest antagonism este competitiv şi poate fi reciproc înlăturat.
Efectul antihipertensiv	Acțiunea antihipertensivă are două componente: central şi periferic. Componentul central poate fi cauzat de: a) înlăturarea hipomagneziemiei; b) efectul sedativ cu diminuarea excitabilității SNC; c) diminuarea tonusului centrului vasomotor.

1	2
Efectul antihipertensiv	Componentul periferic este determinat de: a) micşorarea eliberării neuromediatorilor (catecolaminelor) din terminaţiunile nervoase; b) efectul vasodilatator miotrop prin antagonism cu ionii de calciu; c) diminuarea eliberării reninei; d) efectul diuretic; e) înlăturarea hipomagneziemiei; f) blocarea transmisiei ganglionare. Efectul hipotensiv este marcat în cazul hipertensiunii arteriale, îndeosebi în puseele hipertensive. La administrarea i/m efectul survine peste 2-3 ore, cu o durată de 6 – 8 ore, iar la cea i/v – peste 15 – 25 min., cu o durată de 2-6 ore.
Indicațiile	Sulfatul de magneziu ca antihipertensiv se indică în: - pusee hipertensive, - preeclampsie şi eclampsie. - stările de hipomagneziemie severă.
Regimul de dozare	- În puseele hipertensive sulfatul de magneziu poate fi administrat în doza: 5-15 ml sol.25% i/m sau 5-10 ml i/v. Preparatul se consideră ca adjuvant cu predilecție în eclampsie şi preeclampsie. - În hipomagneziemia severă, sulfatul de magneziu se administrează intravenos (lent timp de 15 minute), inițial – câte 1-2 g (4-8 ml soluție 25% sau 5-10 ml soluție 20%), apoi câte 1g intramuscular – la fiecare 4-6 ore în funcție de starea clinică şi magneziemie. Preparatul poate fi introdus şi prin perfuzie intravenoasă, timp de 12 ore, a câte 2,5-12 g în soluție de glucoză 5%, zilnic, până la corecția hipomagneziemiei. Administrarea intravenoasă se face sub controlul strict al respirației, prin monitorizarea reflexului rotulian.
Contraindi-cațiile	- insuficiență renală; - miastenie; - bradicardie marcată şi blocuri intracardiace; - hipotensiune arterială; - hipocalciemie; - caşexie; - inhibarea centrului respirator
Reacțiile adverse	Sulfatul de magneziu poate fi responsabil de următoarele reacții adverse: - congestia pielii, bufeuri de căldură; - hipotensiune arterială; - bradicardie; - senzație de sete; - transpirație; - greață, vomă; - diminuarea până la pierdere a reflexelor, miorelaxare cu paralizie musculară; - inhibarea respirației.
Farmaco-cinetica	- La administrarea intravenoasă, biodisponibilitatea preparatului este maximă. - Nivelul concentrațiilor plasmatice depinde de doza utilizată pentru obținerea efectului scontat. - În cazul hipomagneziemiei, sunt suficiente nivelele fiziologice de 0,75-1,25 mmol/l sau 1,5-2,5 mEq/l, iar pentru acțiune anestezică – 20 mg/ml, tocolitică – 4-8 mg/ml. - Circa 40-45% din magneziul plasmatic se află în stare cuplată. - La injectarea intramusculară, absorbția este lentă, cu realizarea concentrației plasmatice maxime peste 2-3 ore. - În muşchi poate forma un depou, datorită acțiunii iritante şi dureroase. - La ingerarea internă, absorbția este redusă (circa 30%). În acest proces este implicat un mecanism transportor activ, posibil comun cu cel pentru calciu. - Eliminarea magneziului după administrarea parenterală are loc preponderent prin rinichi, iar la cea enterală – prin scaun.

BLOCANTELE CANALELOR LENTE DE CALCIU CA ANTIHIPERTENSIVE

CLASIFICAREA BLOCANTELOR CANALELOR CALCIULUI



INFLUENȚA VASODILATATOARELOR MIOTROPE DIRECTE ASUPRA UNOR PARAMETRI FUNCȚIONALI

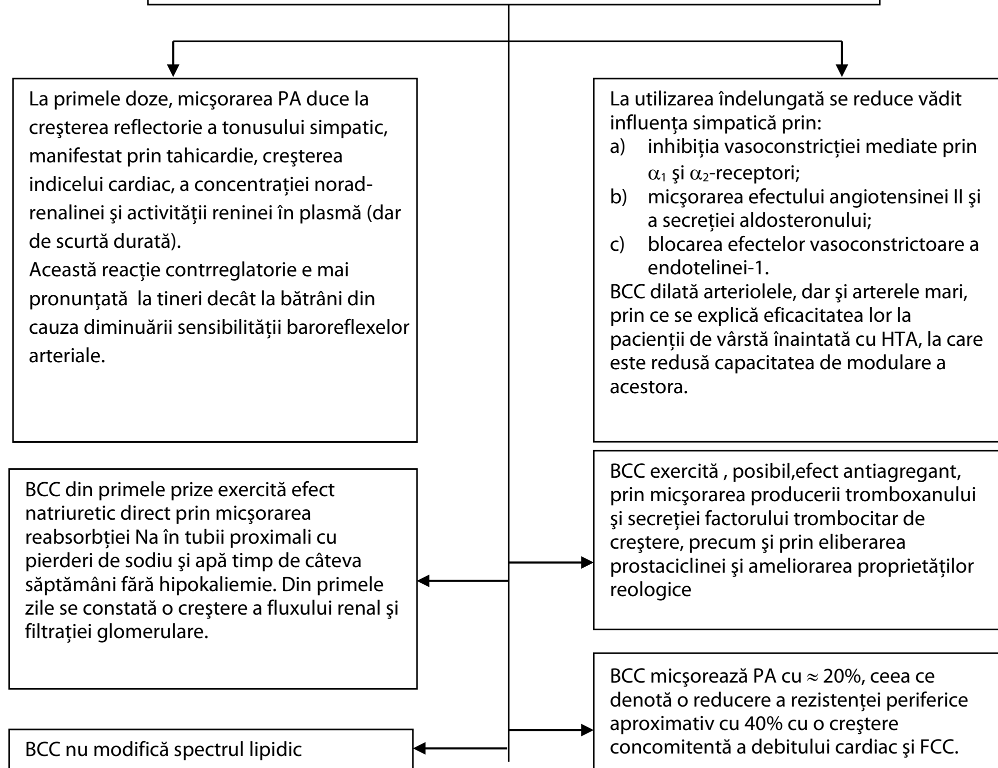
Parametrii	Hidra-lazina	Diazo-xid	Mino-xidil	Izosor-bid	Nitropru-siat Na	Benda-zol	Drota-verina
PA	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0↓
RVP	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Tonusul venelor	0	0	0	↓	↓	↓	↓
Presiunea în artera pulmonară	↓ 0 ↑	0	0	↓	↓		0(↑)
FCC	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	↓0(↑)		0
VS	0(↑)	0(↑)	0(↑)	↓0↑	↓0↑	↓	↑
Contractilitatea	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0 ↑		↑
Conductibilitatea AV	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)		0↓
Fluxul coronarian				0 ↑		↑	↑
Fluxul cerebral	↑	↓ 0 ↑	↓ 0 ↑	↓ 0 ↑		↑	↑
Fluxul renal	↑	↑	↑		↑	↑	
Secreția reninei	↑		↑		↑		
Retenția Na şi H_2O	↑	↑	↑				
Motilitatea tubului digestiv				↓		↓	↓
Tonusul bronşic				↓			0↓

Notă:
↑ - creşte (↑) - creşte reflector ↓ - micşorează 0 - nu influențează

INFLUENȚA BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU ASUPRA UNOR PARAMETRI FUNCȚIONALI

Parametrii	Vera-pamil	Diltia-zem	Nifedi-pină	Dihidropiridi-nele II gener	Cinarizina Flunarizina	Nimodi-pina
PA	↓	↓	↓	↓	0↓	↓
RPV	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Tonusul venelor	0↓	0↓	0↓	0↓	0↓	0↓
Presiunea în artera pulmonară	0	0	0↓	0↓		0↓
FCC	↓	↓	↓(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)
VS	0,↓	0	↓0↑	0↑	0	0↑
Contractilitatea	↓	↓	↓(↑)	0(↑)	0	0
Conductibilitatea AV	↓	↓	↓(↑)	0(↑)	0	0
Fluxul coronarian	0,↑	0 ↑	0 ↑	0 ↑	0	0↑
Fluxul cerebral	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Fluxul renal	↑	↑	↑	↑	↑	0↑
Secreția reninei	0	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)
Retenția Na^- şi H_2O	0	0	0	0	0	0
Motilitatea tubului digestiv	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Tonusul bronşic	↓,0↑	↓	↓	↓	↓	↓

Notă:
↑ - creşte (↑) - creşte reflector ↓ - micşorează 0 - nu influențează



CARACTERIZAREA ÎN TIMP A EFECTULUI ANTIHIPERTENSIV AL BCC

Preparatul	***Efectul antihipertensiv***		
	Începutul (ore)	**Maxim (ore)**	**Durata (ore)**
Verapamil i/v	2 min.	3 – 5 min.	20 min.– 6 ore
per os	0,5 – 2	2 – 5	6 – 12
Diltiazem	0,5 – 1	1 – 2	6 – 8
Nifedipină subl.	5 – 20 min.	20 – 30 min.	2 – 4
per os	1 – 1,5	2 – 2,5	6 – 8
retard	1 – 2	2 – 4 6 – 12	12 – 24
Amlodipină	1 – 2	6 – 12	24
Felodipină	1 – 5	4 – 6	24
Isradipină	0,5 – 1	2 – 4	12 – 24
Nisoldipină	0,5 – 1	2 – 3	12
Nicardipină	0,5 – 1	2 – 3	8
Nitrendipină	1	3 – 4	15 – 24
Riodipină	0,5 – 1	2 – 3	6 – 8

BLOCANTELE CANALELOR CALCIULUI CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	***Caracterizarea blocantelor canalelor calciului***
Indicațiile	BCC se utilizează ca antihipertensive în: - HTA uşoară, moderată sau gravă ca monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive; - HTA sistolică izolată; - HTA cu bradicardie şi bloc AV (dihidropiridinele); - HTA cu cardiopatie ischemică şi tahiaritmii (verapamil, diltiazem); - HTA cu insuficiență cardiacă (amlodipina); - HTA cu nefropatie diabetică şi hipertensivă (verapamil); - HTA cu hipertrofia ventriculului stâng, ateroscleroza vaselor coronariene şi cerebrale; - puseele hipertensive (encefalopatie hipertensivă, etc.); - edem pulmonar la pacienții cu HTA.
Contraindicațiile	BCC sunt contraindicate în: - hipotensiune arterială; - şoc cardiogen şi disfuncția marcată a ventriculului stâng; - graviditate şi lactație; - hipersensibilitate la preparat. Dihidropiridinele nu se recomandă în: - stenoză aortală gravă; - cardiomiopatie obstructivă hipertrofică. Verapamilul şi diltiazemul sunt contraindicate în: - sindromul nodului sinusal bolnav; - bloc AV gr. II-III, sindromul WPW. Nu sunt recomandate: - în asociere cu beta-adrenoblocantele.
Farmacocinetica	Preparatele din această grupă se caracterizează prin: - majoritatea BCC se absorb rapid şi bine din tubul digestiv; - biodisponibilitatea este redusă şi variază în limitele 2-65% din cauza efectului primului pasaj hepatic; - concentrația maximă, în majoritatea cazurilor, pentru formele obişnuite se atinge peste 0,5-2 ore şi ceva mai lent pentru cele cu acțiune prolongată; - cuplarea cu proteinele plasmatice este intensă (peste 90%), şi distribuția este largă (Vd mare); - metabolizarea depinde de capacitatea funcțională a ficatului şi fluxul sanguin hepatic; - verapamilul şi diltiazemul formează metaboliți activi; - pentru preparatele primei generații (verapamil, diltiazem, nifedipină) este caracteristică o perioadă de înjumătățire scurtă, ce necesită utilizare mai frecventă (3-4 prize); - preparatele de generația II au acțiune mai durabilă (T0,5 mai mare), ce face posibilă administrarea în 1-2 prize.

REACȚIILE ADVERSE ALE BCC

Reacțiile adverse (RA)	*Factorii de risc ce pot favoriza RA*
I. Cardiovasculare	
A. Dereglări de ritm	
- tahicardie (nifedipina şi derivații ei); - aritmii supraventriculare (inclusiv fibrilație atrială); - dereglări ale conductibilității atrio-ventriculare (verapamil, diltiazem); - bradicardie până la asistolie (verapamil, diltiazem); - tahicardie ventriculară în sindromul WPW.	- sindromul nodului sinusal bolnav (pericol de bradicardie); - creşterea PQ (verapamil, diltiazem); - sindromul WPW (verapamil); - cumularea preparatului la utilizare îndelungată în doze mari (verapamil); - utilizarea concomitentă a altor antiaritmice.
B. Dereglări ale contractilității	
- reducerea contractilității cu edem pulmonar şi edeme generale (verapamil, diltiazem şi f. rar. nifedipina); - dispnee, astm cardiac; - rar-pericardită şi deces.	- cardiopatia hipertrofică cu micşorarea PA şi creşterea reflectorie a tonusului simpatic; - stenoza aortală marcată; - hipertensiunea arterială sistemică cu creşterea presiunii în ventriculul stâng; - hipertensia în capilarele pulmonare; - alungirea PQ (verapamil, diltiazem); - supradozarea de preparate; - utilizarea concomitentă cu β-adrenoblocantele;
C. Vasodilatație	
-hipotensiune arterială; -cefalee, amețeli, zgomot în urechi; -hiperemia feței (îndeosebi dihidropiridinele).	- hipotensiunea arterală inițială; - vârsta înaintată; - dozele mari de preparat; - administrarea sublinguală (nifedipina, îndeosebi la asociere cu nitrații); - t° ridicată a mediului; - administrarea după efort fizic; - asocierea cu alte antihipertensive (îndeosebi nifedipina sublingual); - insuficiența cardio-vasculară concomitentă.
D. Edeme (tibiale)	
- pastozitatea merişoarelor, gambelor, părților dorsale ale mâinilor – care nu sunt cauzate de insuficiență cardiacă, retenție hidrosalină (îndeosebi nifedipina).	- utilizarea îndelungată a nifedipinei (îndeosebi în doze mari); - insuficiența cardiacă.
E. Efecte paradoxale	
- ischemia miocardului, accese de angină pectorală, ischemia adoloroasă după efort fizic; - sindromul de suspendare (nifedipina).	- la bolnavii cu aritmii şi hipertensiune arterială.
II. Alte efecte	
- depresie, nervozitate, somnolență, insomnie, slăbiciune, oboseală, parestezii; - disconfort în abdomen, anorexie, diaree, constipație, salivație, uscăciune în gură, greață, vomă; - mialgie, lombalgii; - sudorație, chemări dureroase la diureză; - diminuarea funcțiilor renale; - simptome de hepatotoxicitate, inclusiv icter, creşterea transaminazelor; - reacții alergice (erupții, prurit); - hiperplazia gingiilor (nifedipina); - creşterea masei corporale, hipertermie (nifedipina); - exantemă medicamentoasă, limfoadenopatie.	- utilizarea de doze mari şi de durată; - sensibilitate la preparate.

FARMACOCINETICA BLOCANTELOR CANALELOR CALCIULUI

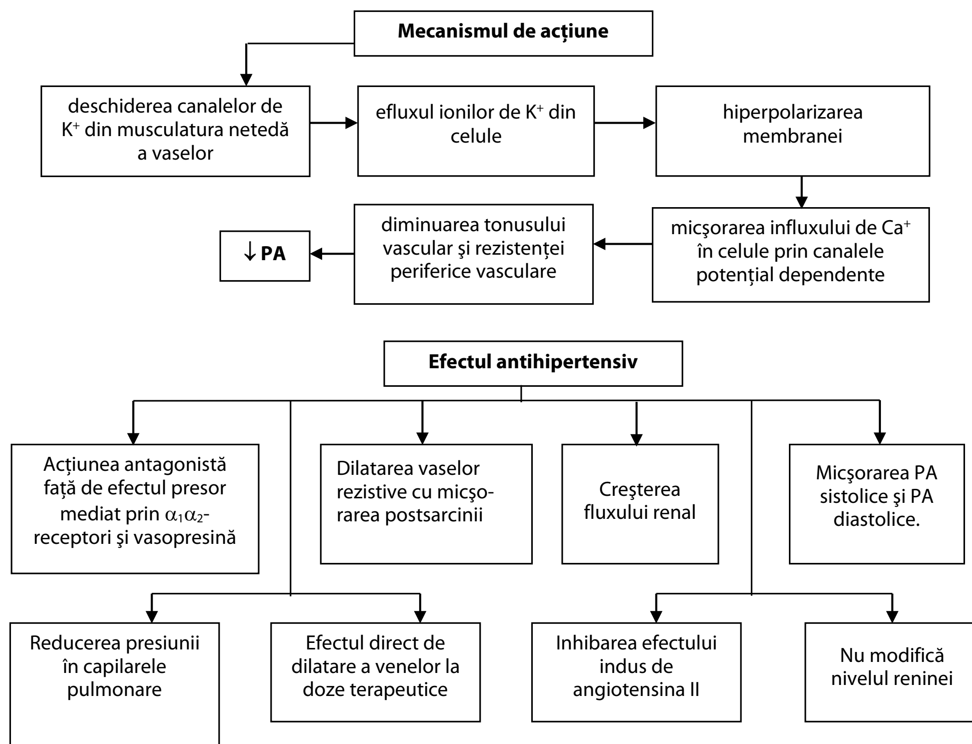
Preparatul	*Absorbția (%)*	*Biodisponibilitatea (%)*	*C max (ore)*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Vd (l/kg)*	*Metabolismul*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Verapamil	90	10-35	1-2	90	1,8-6,8	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	2,8-7,4
Diltiazem	90	40-45	2-5	70-85	5,3	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	2-7
Nifedipină	90	52 (40-60)	0,5-3,1	92-98	0,6-1,4	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	3-11
Amlodipină	lentă, bună	60-65	6-12	97-98	2	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	35-50
Felodipină	bună	15-25	?	99	?	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	2,5-14
Isradipină	90-95	15-24	2	95	4	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	8,4
Nisoldipină	completă	4-8	0,5-2	practic nu	?	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	?
Nitrendipină	88	20-70	1,5-2	98	?	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	8-12
Nicardipină	rapidă şi completă	7-30	?	98-99	?	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	4-5
Lacidipină	rapidă (23)	2-9	0,5-1,5	90	?	intens la primul pasaj, cu metaboliți activi	8

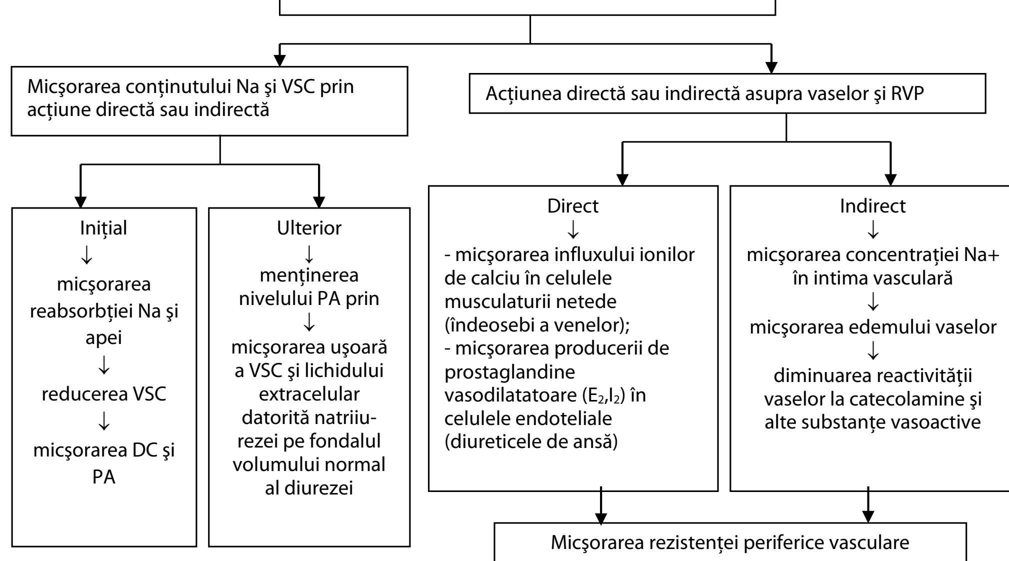
Notă:

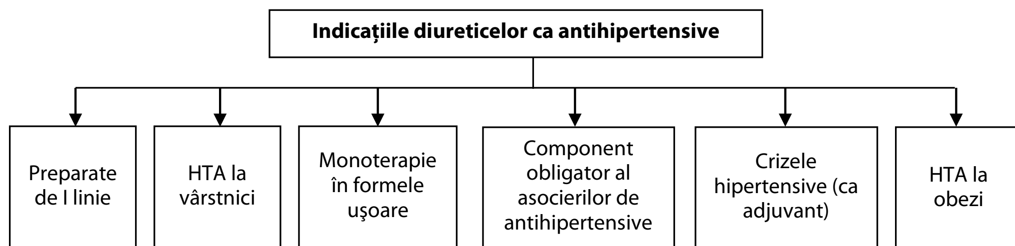
1) majoritatea BCC se absorb rapid şi bine din tubul digestiv;
2) biodisponibilitatea este redusă (2-65%) din cauza efectului primului pasaj hepatic;
3) concentrația maximă, în majoritatea cazurilor pentru formele obişnuite, se atinge peste 0,5-2 ore şi ceva mai lent – pentru cele cu acțiune prolongată;
4) cuplarea cu proteinele este intensă (peste 90%), distribuția este largă (Vd mare);
5) metabolizarea depinde de activitatea ficatului şi fluxul sanguin hepatic;
6) verapamilul şi diltiazemul formează metaboliți activi;
7) pentru preparatele primei generații (verapamil, diltiazem, nifedipină), este caracteristică o perioadă de înjumătățire scurtă ce necesită utilizarea mai frecventă (3-4 prize), iar pentru cele de generația II – acțiune mai durabilă ($T_{0,5}$ mai mare), ceea ce face posibilă administrarea în 1-2 prize.

ACTIVATORII CANALELOR DE KALIU CA ANTIHIPERTENSIVE

(nicorandil, pracidil, cromakalim, aprikalim, bimakalim, lemakalim, emakalim etc.)







INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE (IEC)

CLASIFICAREA

A. După structura chimică, (grupele active):

1. **ce conțin grupa sulfhidrică (SH)**
   - captopril
   - zofenopril
   - alacepril
2. **ce conțin grupa carboxilică (COOH)**
   - enalapril
   - benazepril
   - lizinopril
   - ramipril
   - cilazapril
   - trandolapril
   - perindopril
3. **ce conțin grupa fosfonilică**
   - fosinopril
4. **ce conțin grupa hidroxaminică**
   - idrapril

B. După forma farmacologică:

1. medicamente active
- captopril
- lizinopril

2. promedicamente (neactive)
- enalapril
- perindopril
- benazepril
- quinalapril
- ramipril
- spirapril
- cilazapril
- trandolapril
- fosinopril

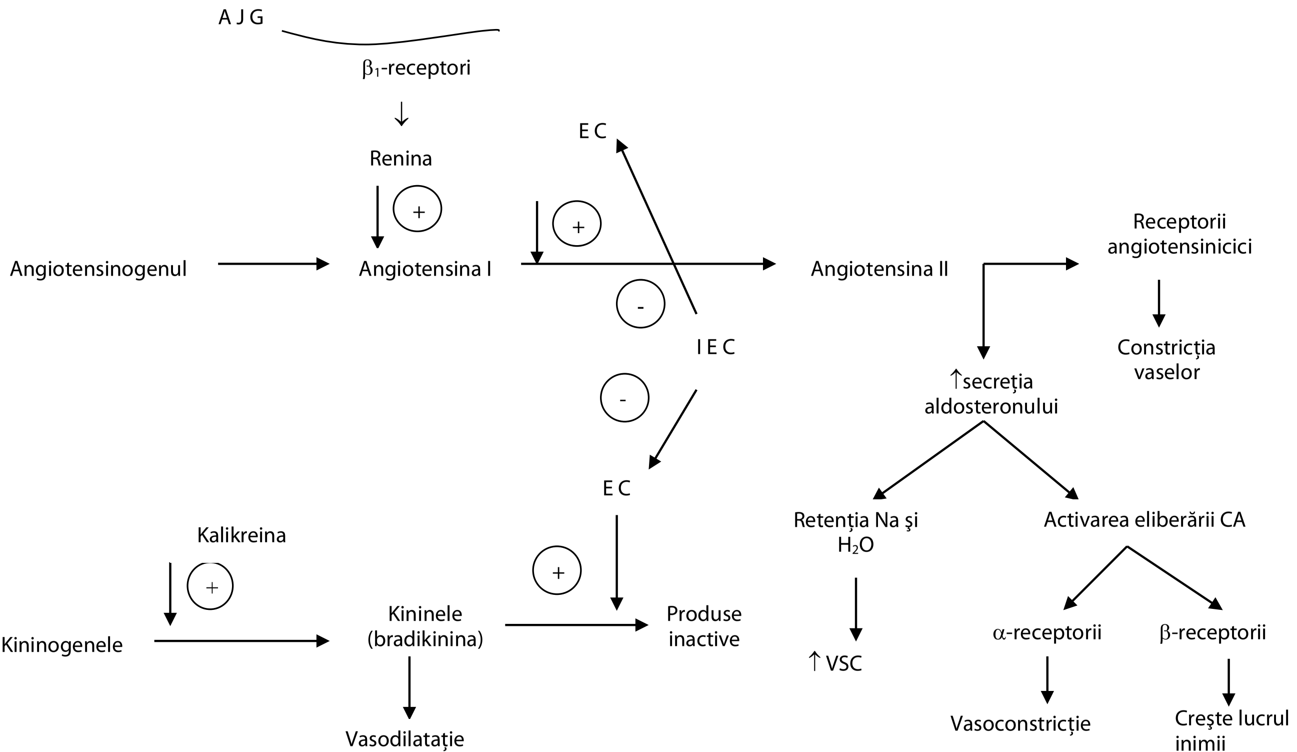
C. După durată:

1. medie (8-12 ore)
- captopril

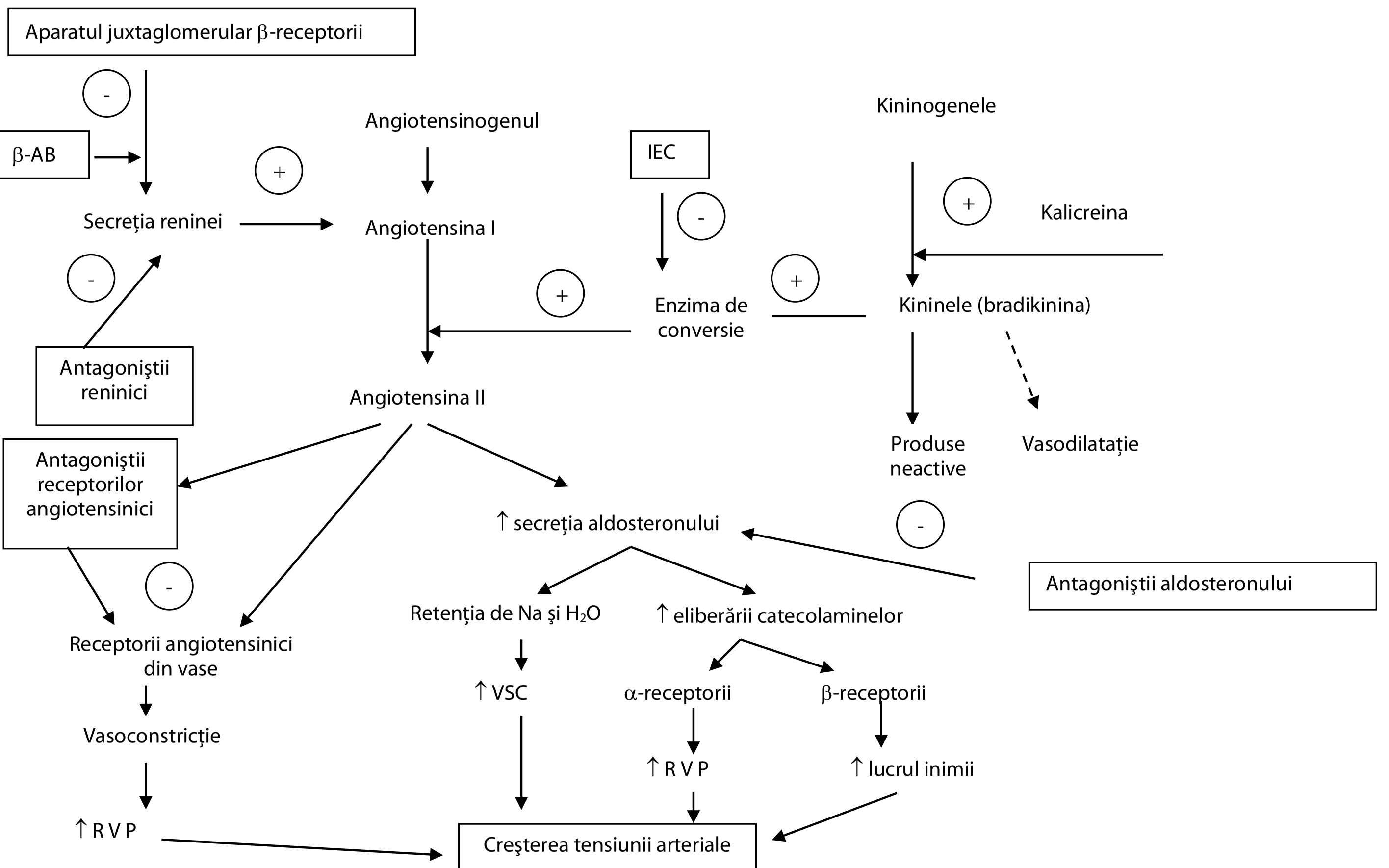
2. lungă (24 ore)
- enalapril
- lizinopril
- benazepril
- perindopril
- trandolapril
- fosinopril etc.

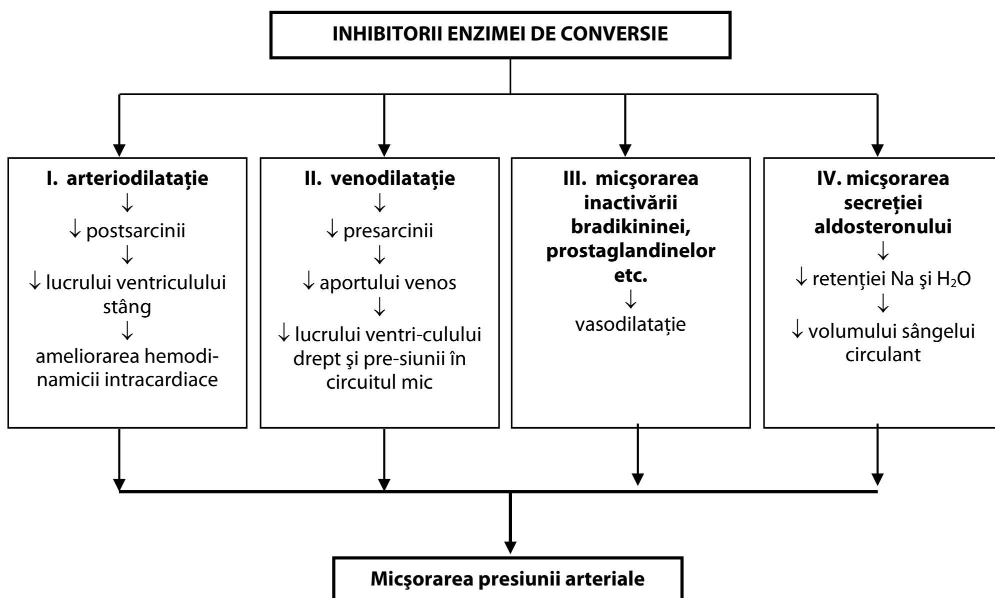
D. După influența asupra SRAA tisular:
- **slabă:** captopril, fosinopril
- **moderată**: enalapril,
- lizinopril, benazepril;
- **puternică**: quinalapril, moexipril, perindopril, ramipril, tradolapril, cilazapril etc.

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ŞI LOCUL DE ACȚIUNE AL IEC



Notă:
AJG - aparatul juxtaglomerular.
EC - enzima de conversie
VSC - volumul de sânge circulant
CA - catecolaminele
IEC - inhibitorii enzimei de conversie


MECANISMUL DE ACȚIUNE AL PREPARATELOR CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI RAA
Aparatul juxtaglomerular β-receptorii
β-AB
Secreția reninei
Antagoniștii reninici
Angiotensinogenul
Angiotensina I
Angiotensina II
IEC
Enzima de conversie
Kininogenele
Kalicreina
Kininele (bradikinina)
Produse neactive
Vasodilatație
Antagoniștii receptorilor angiotensinici
↑ secreția aldosteronului
Antagoniștii aldosteronului
Retenția de Na și H_2O
↑ eliberării catecolaminelor
Receptorii angiotensinici din vase
↑ VSC
α-receptorii
β-receptorii
Vasoconstricție
↑ R V P
↑ lucrul inimii
↑ R V P
Creșterea tensiunii arteriale



INFLUENȚA IEC ŞI ANTAGONIŞTILOR RECEPTORILOR ANGIOTENSINICI ASUPRA UNOR PARAMETRI FUNCȚIONALI

Parametrii	Benazepril	Captopril	Quinapril	Lizinopril	Perindopril	Ramipril	Enalapril	Losartan
PA	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
RVP	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Tonusul venelor	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Presiunea în artera pulmonară	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
FCC	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0(↑)	0
VS	0, ↑	0↑	0↑	0↑	0↑	0↑	0↑	0
Contractilitatea	0	0	0	0	0	0	0	0
Conductibilitatea AV	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluxul coronarian	0	0	0	0	0	0	0	
Fluxul cerebral	0	0	0↓	0	0	0	0↓	
Fluxul renal	0↑	0↑	0↑	0↑	0↑	0↑	0↑	
Secreția reninei	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Retenția Na şi H_2O	0↓	0↓	0↓	0↓	0↓	0↓	0↓	↓
Motilitatea tubului digestiv	0	0	0	0	0	0	0	
Tonusul bronşic	0	0	0	0	0	0	0	

Notă:
↑ - creşte (↑) - creşte reflector ↓ - micşorează 0 - nu influențează

FARMACODINAMIA IEC

Efectele	*Caracterizarea efectului*
Efectul vasoprotector	este condiționat de: - blocarea efectelor AgII asupra AT1-receptorilor vaselor; - activarea sistemului bradikininic (formarea de NO şi PG vasodilatatoare); - ameliorarea funcției endoteliale; - acțiunea antiproliferativă.
Efectul cardioprotector	este cauzat de: - ↓ acțiunea trofică a AgII asupra miocardului; - ↓ modularea activității simpatice asupra miocardului (↓eliberării CA); - creşterea activității bradikininei şi PG (acțiune antiischemică prin dilatarea capilarelor şi majorarea aportului de oxigen) ameliorează microcirculația, restabileşte metabolismul şi funcția de pompă a miocardului; Efectul cadioprotector se manifestă prin: - regresia hipertrofiei VS; - preîntâmpinarea remodelării miocardului; - preîntâmpinarea afectării ischemice şi de reperfuzie a miocardului
Efectul nefroprotector	Este determinat de ↓ progresării insuficienței renale şi proteinuriei prin: - dilatarea preponderentă a arteriolelor aferente a glomerulului cu ↓ presiunii de filtrare intraglomerulară, fracției filtrate şi hiperfiltrației, ce duce la ↓ proteinuriei (preponderent a proteinelor cu masă moleculară mică); - vasodilatație renală precoce micşorării RPVS; - efectul antihipertensiv (parțial). - ↓ proteinuriei este cauzată de: a) acțiunea antiinflamatoare asupra membranei bazale a glomerulului; b) acțiunea antiproliferativă asupra celulelor mezangiale a glomerulului cu ↓ filtrației proteinelor cu masă moleculară medie şi mare; - ↓ nefrosclerozei prin reducerea efectelor trofice a Ag II (stimularea creşterii celulelor mezenchimale, producerea de ele a colagenului şi factorului epidermal de creştere a tubilor renali).
Efectul antiaterogen	este determinat de: - efectul antiproliferativ şi antimigrator asupra celulelor musculaturii netede şi monocitelor; - ↓ producerii de colagen; - acțiunea antioxidantă şi antiinflamatoare; - acțiunea antiagregantă; - potențarea fibrinolizei endogene; - ↓ LDL şi trigliceridelor cu majorarea HDL; - reducerea trombozelor arteriale şi ruperea ateroamelor;
Efectele metabolice	- micşorează insulinorezistența; - creşte sensibilitatea țesuturilor la insulină; - reduce LDL şi trigliceridele; - majorează HDL; - hiperkaliemie; - acțiune antioxidantă

UTILIZAREA IEC CA ANTIHIPERTENSIVE

Remediul medicamentos	*Doza nictemerală, mg*	*Doza inițială şi numărul prizelor*
Captopril	12,5-100(300)	12,5 / 2-3-ori
Enalapril	5-40	5 / 1
Lizinopril	5-40	5 / 1
Ramipril	1,25-7,5	1,25 / 1
Perindopril	4-16	2 / 1
Fosinopril	10-20	5 / 1-2
Moexipril	7,5-15-30	0,5 / 1
Benazepril	5-80	2mg/1
Cilazapril	1,25-5	0,5mg/1
Spirapril	6-12	3mg/1

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADEVRSE ALE IEC

Parametrii	*Caracterizarea*
Indicațiile	**IEC ca antihipertensive sunt indicați în:** - HTA la tinerii, cărora le sunt contraindicate β-AB; - HTA la pacienții cu insuficiență cardiacă; - HTA la pacienții cu diabet zaharat; - HTA la pacienții cu patologia vaselor periferice; - HTA la pacienții cu afectarea rinichilor; - HTA la persoanele ce au suportat infarct miocardic acut; - HTA renovasculară; - HTA la obezi; - HTA în insuficiență renală cronică, fără efectuarea dializei; - jugularea puseelor hipertensive (captoprilul, enalaprilatul i/v); Alte indicații ale IEC: - disfuncția sistolică a ventriculului stâng; - tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice; - termene precoce ai infarctului acut de miocard; - tratamentul pacienților după infarct acut de miocard şi cu cardiopatie ischemică; - tratamentul nefropatiei diabetice şi/sau nefropatiei în maladiile autoimune.
Contraindicațiile	- graviditatea, lactația; - copii; - afecțiuni renale grave (insuficiență renală cronică avansată); - azotemie, hiperkaliemie; - hiperaldosteronism primar; - stenoză aortală sau mitrală cu dereglări hemodinamice; - cardiopatie hipertrofică; - stenoză bilaterală a arterelor renale sau unilaterală a unicului rinichi; - sensibilitate la preparat.
Precauțiile	- maladii autoimune; - afecțiuni hepatice; - bolnavilor aflați la hemodializă.
Reacțiile adverse	**I. Dependente de efectul farmacologic:** - hipotensiune arterială; - hipotensiune la prima doză ("efectul primei doze"); - insuficiență renală funcțională în caz de stenoză bilaterală; - hiperkaliemie prin hipoaldosteronism; - tahicardie, aritmii, angină pectorală. **II. Dependente de natura preparatului:** - cefalee, amețeli, slăbiciune; - greață, anorexie, vomă, disfagie; - diaree, constipație; - creşterea enzimelor hepatice, bilirubinei, hepatită, icter colestatic, insuficiență hepatică; - tuse uscată, bronşită, dispnee, sinusite, rinite, bronhospasm; - erupții cutanate, fotosensibilizare, urticarie, prurit, edem angioneurotic; - nelinişte, depresie, dereglări de somn, dereglări de vedere şi ale auzului, nevralgii, parestezii, tremor; - leucopenie, agranulocitoză, anemie; - proteinurie prin glomerulopatie membranară.

FARMACOCINETICA IEC

Caracterizarea parametrilor farmacocinetici
▶ Absorbția la majoritatea IEC este bună, iar hrana nu influențează absorbția, cu excepția captoprilului şi spiraprilului, care trebuie administrate cu o oră înainte de masă. ▶ Cu excepția captoprilului şi lizinoprilului, majoritatea IEC se transformă în metaboliți activi (enalaprilat, ramiprilat etc.) din care cauză concentrația de vârf din sânge este determinată de substanţa inițială şi de metabolitul activ, cu atingerea efectului maxim mai târziu decât la celelalte 2 preparate (captopril, lizinopril). ▶ De regulă, $T_{0,5}$ nu corespunde cu durata efectului antihipertensiv, din care cauză majoritatea IEC sunt de durată lungă (se indică o dată pe zi). ▶ IEC se elimină, preponderent, prin urină, sub formă de compuşi activi şi, mai puțin, prin bilă. Această particularitate dictează necesitatea corecției dozelor în insuficiența renală. ▶ În acelaşi timp trandolaprilul, fosinoprilul, spiraprilul, ramiprilul se elimină prin urină şi bilă, şi, în caz de insuficiență a unui organ, se elimină compensator de alt organ.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI IEC

Preparatul	*Absorbția*	*Biodisponibilitatea %*	*C max ore*	*Cuplarea cu proteinele %*	*Metabolizarea*	*$T_{0,5}$ ore*	*Eliminarea urinară, biliară*
Captopril	bună	62-70	0,75 – 1,25	25-30	65 %	3	rinichi
Enalapril	bună	50	1 – 6	50	transformarea în metabolit activ	11	rinichi
Cilazapril	bună	57	4	?	transformarea în metabolit activ	4	rinichi
Benazepril	bună	37	2 – 4	93	transformarea în metabolit activ	21	rinichi
Fosinopril	bună	25-29	2 – 6	95	transformarea în metabolit activ	11,5 - 12,4	50/50
Ramipril	bună	60	1 – 3	65-73	transformarea în metabolit activ	3-11	70/30
Perindopril	bună	75-95	1 – 4	20-30	transformarea în metabolit activ	9	rinichi
Quinapril	bună	30	2	97	transformarea în metabolit activ	3	rinichi
Spirapril	?		2,5	89	transformarea în metabolit activ	30	50/50
Trandolapril	bună	40-60	4	80-94	transformarea în metabolit activ	16-24	33/66
Lizinopril	lentă	25-29	6 – 7	<20	transformarea în metabolit activ	12-13	rinichi

ANTAGONIŞTII RECEPTORILOR ANGIOTENSINICI

(losartan, valsartan, irbesartan, eprisartan, zolasartan, tozasartan etc.)

Parametrii	***Caracterizarea***
Mecanismul de acțiune	Preparatele blochează selectiv angiotensin-1-(AT_1) – receptorii care sunt depistați în suprarenale, rinichi, cord, creier, miometru, mucoase, celulele endoteliale, fibroblaşti, musculatura netedă a vaselor coronariene, nervii simpatici periferici cu înlăturarea efectelor angiotensinei II.
Farmaco-dinamia	1) angiotensin-II-blocantele înlătură următoarele efecte ale angiotensinei II: - vasoconstricția; - acțiunea cardiostimulatoare; - hipertrofia cardiomiocitelor şi musculaturii netede a vaselor; - creşterea secreției de vasopresină, ACTH şi prolactină; - majorarea secreției aldosteronului cu retenția de Na^+ şi eliminarea de K^+. 2) pot provoca, mai rar, tahicardie reflectorie şi hipertensiune posturală, caracteristice multor antihipertensive ce măresc tonusul simpatic; 3) vor bloca receptorii, respectiv efectele Ag II, indiferent de căile de sinteză locală a acesteia în țesuturi şi organe, spre deosebire de IEC, care inhibă formarea Ag II numai de către enzima de conversie; 4) angiotenzin-II blocantele mai puțin probabil vor provoca o hiperreninemie, în comparație cu IEC; 5) preparatele, ca şi IEC, vor produce o regresie a hipertrofiei miocardului şi musculaturii netede vasculare.
Particularită-țile de acțiune	Avantajele farmacodinamice ale inhibitorilor receptorilor angiotensinei II, în comparație cu efectele IEC sunt: - lipsa efectelor nedorite legate de eliberarea bradikininei şi substanței P (tusea uscată, reacțiile alergice); - înlăturarea efectelor angiotensinei II, indiferent de mecanismul de producere în țesuturi (de exemplu, prin himază, endopeptidază etc.); - acțiune mai moderată asupra hemodinamicii renale; - eficacitatea preparatelor se manifestă imediat, nu posedă latență; - deprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, prin blocarea receptorilor AT II evită implicarea în metabolismul enkefalinei, bradikininei, substanței P şi altor peptide, ce posedă efect antiinflamator.
Indicațiile	- HTA esențială; - HTA renovasculară; - HTA la bolnavii cu afecțiuni obstructive pulmonare; - HTA la diabetici, - HTA în maladii vasculare periferice; - insuficiența cardiacă (de perspectivă); - cu scop diagnostic pentru elucidarea rolului sistemului RAA în patogenia HTA.
Contraindica-țiile	Absolute: - insuficiență hepatică severă; - ciroză biliară, colestază; - graviditate, perioada de lactație; - hipersensibilitate la preparat Relative: - stenoză renală bilaterală; - utilizarea în asociere cu diureticele hiperkaliemiante
Reacțiile adverse	De regulă, minore, tranzitorii: - amețeli, cefalee, vertij, astenie, insomnie; - hipotensiune ortostatică; - hipercalciemie, hiperkaliemie; - creşterea transaminazelor, ureei, creatininei; - prurit; - edeme; - scăderea libidoului; - micşorarea hematocritului şi a hemoglobinei.
Regimul de dozare	Losartan – 25-50 mg/zi până la 50 mg de 2 ori/zi sau 100 mg/zi o dată/zi. Valsartan – 80 mg o dată pe zi până la 160 mg/zi. Irbesartan – 150 mg/zi sau până la 300 mg/zi într-o priză.

FARMACOCINETICA ANGIOTENSIN-II-BLOCANTELOR

Parametrii	*Losartan*	*Valsartan*	*Irbesartan*
Absorbția	rapidă	rapidă	rapidă
Biodisponibilitatea	23-33%	23%	60-80%
Cmax.	1 oră	2 ore	1,5-2 ore
Cuplarea cu proteinele	99%	94-97%	90%
Vd (l)	34	17	53-93
Metabolismul	din promedicament în ficat şi epiteliul tubului digestiv	f. puțin	f. puțin
$T_{0,5}$	6-9 ore	1-9 ore	11-15 ore

CARACTERIZAREA ÎN TIMP A EFECTULUI ANTIHIPERTENSIV AL IEC ŞI AG II-BLOCANTELOR

Preparatul	Efectul antihipertensiv		
	Începutul (ore)	Maxim (ore)	Durata (ore)
Captopril per os	0,5 – 1	1 – 2	6 – 12
sublingual	10 min.	20 – 60 min.	câteva ore
i/v	3 – 5 min.	20 min.	4
Enalapril	1 – 4	4 – 6	12 – 24
Lizinopril	1 – 3	6	24
Benazepril	1	2 – 4	24
Perindopril	1	3 – 6	24
Quinapril	1	2 – 4	12 – 24
Ramipril	1 – 2	4,5 – 6,5	24
Trandolapril	1	3 – 6	24
Spirapril	1	3 – 6	24
Moexipril	1 – 2	3 – 6	24
Losartan	1,5 – 2	3 – 6	24
Valsartan	2	4 – 6	24
Irbesartan	1 – 2	3 – 6	24

INHIBITORII VASOPEPTIDAZELOR CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Caracterizarea parametrilor*
1	**2**
Mecanismul de acțiune.	Din această grupă face parte omapatrilatul, un inhibitor al zinc-metaloproteazelor: enzimei de conversie a angiotensinei şi endopeptidazei neutre. - prin inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei, se blochează formarea angiotensinei II cu efectele caracteristice (vezi inhibitorii enzimei de conversie); - prin blocarea endopeptidazei, se reduce inactivarea unor peptide endogene vasodilatatoare (bradikininei, peptidei natriuretice, adrenmodulinei etc.); - omapatrilatul, prin influența asupra ambelor enzime, reduce formarea vasopeptidelor vasoconstrictoare şi o creşte pe cea a celor vasodilatatoare. - concomitent creşte eliminarea de sodiu; - preparatul micşorează PA sistolică şi diastolică, cu crearea unor condiții favorabile pentru activitatea cordului, cu realizarea efectului cardioprotectiv (se preîntâmpină hipertrofia ventriculului stâng).
Indicațiile şi regimul de dozare.	Omapatrilatul se indică la persoanele cu: - HTA gravă, - HTA sistolică izolată; - HTA refractară la tratament, - HTA la bolnavii cu hipertrofia ventriculului stâng; - HTA la bolnavii cu insuficiență renală; - insuficiență cardiacă; În calitate de preparat antihpertensiv, se indică în doze inițiale de 10-20 mg/zi timp de 1 săptămână, cu majorarea dozelor până la 40-80 mg/zi.

1	2
Reacțiile adverse	Preparatul se suportă bine, dar uneori poate provoca: - cefalee, - tuse, - diaree, - erupții cutanate, - edem angioneurotic. Inofensivitatea omapatrilatului rămâne a fi stabilită în studiile clinice randomizate.
Farmacocinetica	Omapatrilatul: - se absoarbe rapid şi practic complet; - are o biodisponibilitate de 22-31%; - concentrația maximă se constată peste 2 ore, iar cea stabilă – peste 3-4 zile; - se cuplează cu grupele tiolice ale proteinelor plasmatice în proporție de 77%;. - preparatul se metabolizează prin S-metilare, hidroliză amidinică, S- oxidare şi glucuronoconjugare cu formarea de metaboliți neactivi; - $T_{0,5}$ constituie 14-19 ore; - se elimină prin urină.

INHIBITORII RENINEI CA ANTIHIPERTENSIVE

Parametrii	*Caracterizarea inhibitorilor reninei*
Preparatele	Din inhibitorii reninei fac parte: aliskiren (rasilez), remikiren, enalkiren. Aliskirenul se livrează în comprimate 150 şi 300 mg.
Mecanismul de acțiune	- Aliskirenul, un inhibitor selectiv non-peptidic, interacționează cu centrul activ al reninei, preîntâmpinând interacțiunea acesteia cu angiotensinogenul şi respectiv formarea angiotensinei I şi apoi a angiotensinei II; - ca şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie, se reduce nivelul angiotensinei II şi efectele acesteia, fără o creştere compensatorie a concentrației reninei în plasmă; - aliskirenul diminuie nivelul reninei în plasmă cu 50-80%; - efectul antihipertensiv se potențează la asocierea cu IEC, BCC şi diureticele; - manifestă efect cardioprotector şi nefroprotector.
Indicațiile şi regimul de dozare	Ca antihipertensiv aliskirenul este indicat în: - HTA şi obezitate; - HTA şi diabet zaharat tip 2; - HTA şi sindromul metabolic; - HTA gr. II – III în asociere cu alte antihipertensive; - HTA şi insuficiența cardiacă; - HTA cu microalbuminurie şi proteinurie; - HTA refractară. Aliskirenul se prescrie intern, indiferent de mese, câte 150 mg/zi. La necesitate, doza se poate creşte la 300 mg/zi. Efectul antihipertensiv se instalează peste 2 săptămâni la circa 85 – 90% pacienți.
Contraindi-cațiile.	- hipersensibilitate la preparat; - sarcină; lactație; - copii până la 18 ani.
Reacțiile adverse	- edem angioneurotic; - erupții cutanate; - diaree; - hiperkaliemie; - micşorare nesemnificativă a hemoglobinei şi hematocritului.
Farmacoci-netica	- Aliskirenul are o biodisponibilitate de 2,6%; - concentrația maximă după administrarea internă se realizează peste 1-3 ore, iar cea de echilibru se instalează peste 5-7 zile; - se cuplează cu proteinele plasmatice circa 47-51 %; - volumul aparent de distribuție este de 135 l, ce ne reflectă despre o distribuție în spațiul extravascular; - se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin scaun (91%); - $T_{0,5}$ constituie 34-41 ore.

URGENȚELE HIPERTENSIVE

Tipul urgenței	***Caracteristicele urgenței***
Stările extremale (hypertensive emergencies – urgența urgențelor)	Se pot dezvolta în: - hipertensiunea arterială progresivă sau malignă; - maladiile SNC (encefalopatia hipertensivă, ictusul hemoragic şi ischemic, hemoragia subarahnoidiană); - bolile cardio-vasculare (disecția de aortă, insuficiența ventriculară stângă, infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă); - afecțiunile renale (glomerulonefrita acută, crize renale în colagenoze); - hipercatecolaminemie (feocromocitom, sindromul rebound după clonidină, beta-adrenoblocante, utilizarea simpatomimeticelor, eclampsia, preeclampsia); - intervenții chirurgicale (hipertensia arterială la bolnavii cu urgențe, hipertensia arterială postoperatorie, combustii grave, by-pass coronarian).
stările de urgență (hypertensive urgencies)	
hipertensiunea arterială gravă stabilă asimptomatică, necontrolată	

PREPARATELE ANTIHIPERTENSIVE UTILIZATE ÎN PUSEELE HIPERTENSIVE
(HYPERTENSIVE URGENCIES)

Preparatul	***Doza***	***Începutul acțiunii***	***Durata acțiunii***	***Notă***
Captopril	12,5–25 mg sublingual sau intern.	15 min.	4 – 6 ore	Utilizat în crizele hipertensive necomplicate.
Clonidină	0,05-0,2 mg intern cu repetarea 0,05 – 0,1 mg la fiecare oră până la 0,6–0,7 mg.	30-60 min.	6 –12 ore	Nu se recomandă în encefalopatia hipertensivă, ictus.
Nicardipină	10 – 20 mg intern.	30-40 min.	4 – 6 ore	
Nifedipină	5–10 mg sublingual sau intern după fărămițare cu repetare la 15– 30 min. 10–20 mg intern fără fărămițare.	5–15 min. 5–30 min.	3 – 6 ore	Nu se recomandă la bolnavii cu angină pectorală CF III-IV, angină pectorală instabilă, infarct miocardic, dereglări cerebro-vasculare ischemice acute.
Labetalol	200–300 mg intern.	30–120 min	8 –12 ore	Poate fi folosit în disecția de aortă, ictus etc.
Prazosin	1–2 mg intern.	30–40 min	4 – 6 ore	

PREPARATELE ANTIHIPERTENSIVE UTILIZATE ÎN URGENȚELE HIPERTENSIVE (HYPERTENSIVE EMERGENCIES)

Preparatul	*Doza*	*Începutul acțiunii*	*Durata acțiunii*	*Notă*
Nitroprusiat de sodiu	0,25–10 mcg/kg/min. i/v cu o viteză maximă nu mai mult de 10 mcg/kg/min.	imediat	1-2 min.	E binevenit în majoritatea urgențelor hipertensive (cu precauție în hipertensia intracraniană, insuficiența renală, eclampsie).
Nitroglicerină	5-100 mcg/min. perfuzie i/v	2-5 min.	3-6 min.	Îndeosebi indicată la pacienții cu cardiopatie ischemică.
Esmolol	15–40 mg (250–500 mcg/kg) timp de 1 min. apoi i/v în perfuzie cîte 3–10 mg/min. (50–300 mcg/kg/min.)	1-2 min.	10-20 min.	Îndeosebi indicat în hipertensinea postoperatorie, cu aritmii, disecția de aortă.
Labetalol	20–80 mg i/v fiecare 10 min. până la doza sumară de 300 – 600 mg sau perfuzie i/v 1-2 mg/min.	5-10 min.	3-6 ore	În majoritatea crizelor hipertensive.
Diazoxid	50-100 mg i/v bolus cu interval 10-15 min. până la doza 600 mg sau perfuzie i/v 15-30 mg/min.	2-4 min.	6-12 ore	Actualmente se utilizează rar.
Enalaprilat	1,25–5 mg timp de 5 – 8 min. i/v fiecare 6 ore	15-60 min.	6-12 ore	Indicat îndeosebi în insuficiența ventriculară stângă, contraindicat în infarct acut de miocard.
Fenoldopam	7–20 mg sau 0,1–0,6 mcg/kg/min. perfuzie i/v	3-5 min.	30 min.	În majoritatea urgențelor hipertensive, dar cu precauție în glaucom.
Trimetafan	0,5–5 mg/min. perfuzie i/v	1-5 min.	10 min.	Indicat îndeosebi în disecția de aortă.
Fentolamină	5-10 mg i/v bolus cu repetare peste 10-15 min.	1-2 min.	3-10 min.	De elecție în crizele din feocromocitom.
Nicardipină	perfuzie i/v 5–10 mg/oră	5-10 min.	1-4 ore	Indicată în majoritatea urgențelor hipertensive, dar contraindicată în insuficiența cardiacă și cu precauție în cardiopatia ischemică
Bendazol	sol.1% 2–3 ml i/v sol.1% 3–5 ml i/m	10-20 min. 20-60 min.	1 oră 2-3 ore	Ca adjuvant în encefalopatie hipertensivă, uneori efect paradoxal.
Magneziu sulfat	sol. 25% 5–15 ml i/m sol.25% 5–10 ml i/v, apoi perfuzie câte 1–2 g/oră.	2–3 ore 15-25 min.	6-8 ore 2-6 ore	Ca adjuvant în puseele hipertensive, cu predilecție în eclampsie și preeclampsie. La administrarea i/v e pericol de inhibare a centrului respirator.

ELECȚIA PREPARATELOR ANTIHIPERTENSIVE ÎN URGENȚELE HIPERTENSIVE
(HYPERTENSIVE EMERGENCIES)

Forma urgenței hipertensive	*Preparatele recomandate*	*Preparatele,utilizarea cărora trebuie evitată*
Encefalopatia hipertensivă	Nitroprusiat de sodiu, labetalol, trimetafan, furosemid, bendazol (adjuvant)	Clonidină, rezerpină, beta-adrenoblocantele (efect sedativ)
Edem pulmonar acut	Nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, furosemid, diazoxid, fenoldopam + furosemid	BCC (verapamil, diltiazem), beta-adrenoblocantele, hidralazină, labetalol (tahicardie sau cardiodepresie)
Infarct acut de miocard Angina pectorală instabilă	Nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, labetalol, beta-adrenolbocante (esmolol), fenoldopam	BCC (dihidropiridine), hidralazină, diazoxid, minoxidil (tahicardie, cresc necesitatea miocardului în oxigen)
Disecția de aortă	Nitroprusiat de sodiu, labetalol, trimetafan, fenoldopam + beta-adrenoblocante	BCC (dihidropiridine), hidralasină, diazoxid, minoxidil, nitroglicerină
Ictus ischemic şi hemoragic	Nu se micşorează PA sau labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, fenoldopam, esmolol, trimetafan	Clohidină, metildopă, beta-adrenoblocantele (cu excepția esmololului), BCC (îndeosebi dihidropiridinele), rezerpină
Hemoragie subarahnoidiană	Nu se micşorează PA sau BCC (nimodipină), labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, fenoldopam, esmolol, trimetafan	Clohidină, metildopă, beta-adrenoblocantele (cu excepția esmololului), rezerpină
Insuficiența renală acută	labetalol, nitroprusiat de sodiu, BCC, fenoldopam, furosemid	Beta-adrenoblocantele, trimetafan, IEC
Eclampsia, preeclampsia	labetalol, diazoxid, BCC, clonidina, metildopa,hidralazina, nitroprusiat de sodiu (numai în caz de refracteritate), magneziu sulfat	Beta-adrenoblocantele, trimetafan, IEC
Criza în feocromocitom sau în asocierea tiraminei cu IMAO	Fentolamină + beta-adrenoblocante, labetalol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină	Beta-adrenoblocantele (ca monoterapie), fără utilizarea alfa-adrenobvlocantelor
Sindromul rebound la suspendarea antihipertensivelor (clonidinei, beta-adrenoblocantelor)	Fentolamină, labetalol, nitroprusiat de sodiu. Continuarea tratamentului întrerupt cu clonidină şi beta-adrenoblocante	Beta-adrenoblocantele, după suspendarea bruscă a clonidinei
Hipertensiunea arterială postoperatorie	Esmolol, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină, labetalol, BCC dihidropiridine, diazoxid, hidralazină	Trimetafan
Traume cerebrale	Nitroprusiat de sodiu, trimetafan, hidralazină	Clonidină, rezerpină, beta-adrenoblocantele (efect sedativ)

PRINCIPIILE DE SELECTARE A PREPARATELOR ANTIHIPERTENSIVE

Principiile	*Caracterizarea*
Principiile de bază	- micşorarea treptată a PA până la cifrele normale; - inițierea tratamentului cu monoterapie în doze minime sau doze mici ale preparatelor asociate; - majorarea dozei preparatului inițial sau a combinației în caz de neeficacitate sau trecerea la alt antihipertensiv; - trecerea la terapia combinată în cazul absenței efectului de la monoterapie; - folosirea asocierilor de preparate fixate într-o formă medicamentoasă ce creşte complianța la tratament; - utilizarea antihipertensivelor cu acțiune prolongată ce asigură controlul PA în 24 ore; - recurgerea la terapia combinată din start la pacienții cu PA peste 160/100 mm Hg în cazul asocierii diabetului zaharat, insuficienței renale cronice, proteinuriei; - asocierea antihipertensivelor cu mecanism diferit şi care înlătură mecanismele compensatorii nedorite.
Tratamentul combinat	- PA peste 160/100 mmHg; - afectarea organelor-țintă; - prezența maladiilor concomitente (insuficiența cardiacă, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat etc.); - dezvoltarea reacțiilor adverse la monoterapie ce necesită reducerea dozelor.
Principiile tratamentu-lui combinat	a) eficacitatea şi inofensivitatea preparatelor componente; b) preparate cu mecanisme diferite de acțiune; c) eficacitate mai înaltă față de monoterapia cu fiecare din componenți; d) complementaritatea componenților după biodisponibilitate şi durata de acțiune; e) amplificarea proprietăților organoprotectoare; f) influența asupra mecanismelor patogenice ale HTA; g) reducerea efectelor adverse şi ameliorarea suportabilității.
Tipurile de combinații	**1. Combinații raționale**: diuretic+beta-AB; diuretic+IEC; beta-AB+BCC dihidropiridinic; BCC dihidropiridinic+IEC; **2. Combinații posibil raționale:** diuretic+blocant al receptorilor angiotensinici; beta-AB+alfa-AB; BCC+blocant AT/rec.; BCC+agonist imidazolinic (moxonidina); IEC+agonist imidazolinic; diuretic+agonist imidazolinic; **3. Combinații posibile, dar mai puțin raționale:** diuretic+BCC; beta-AB+IEC; **4. Combinații neraționale:** beta-AB+BCC (verapamil, diltiazem); IEC+diuretice economisitoare de kaliu; BCC dihidropiridinic+alfa-AB **5. Combinații cu raționalitate neconcretizată:** IEC+blocant AT-rec.; BCC dihidropiridinic+BCC (verapamil, diltiazem); IEC+alfa-AB
Maladiile asociate	Preparatele de elecție în tratamentul hipertensiunii arteriale asociate cu alte maladii: a) insuficiența cardiacă – diureticele, IEC; b) cardiopatia ischemică – beta-AB; BCC; c) infarctul miocardic – beta-AB; IEC; d) nefropatia diabetică – IEC; e) dislipidemia, diabetul zaharat – IEC, BCC, alfa-AB.

PREPARATELE ANTIHIPOTENSIVE (HIPERTENSIVE)

Antihipotensivele – remedii capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor şi venelor, reîntoarcerea venoasă a sângelui spre cord şi care readuc la normă TA, scăzută în hemoragia acută sau ca urmare a unor boli infecțioase, traume, intoxicații, cât şi în hipotensiunile arteriale cronice.

HIPOTENSIUNILE ARTERIALE ACUTE
■ **Hipotensiune arterială de tip hipovolemic** (deficit al volumului de sânge circulant): - în stările patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.), - în hemoragii, combustii, traume ■ **Hipotensiune arterială de tip hiperton** (deficit de pompă prin diminuarea contractilității miocardului): - în infarctul acut de miocard, - în şocul cardiogen, - în intervenții chirurgicale pe cord, etc. ■ **Hipotensiunea arterială de tip hipoton** (diminuarea tonusului vascular): - la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicației cu substanțe deprimante ale SNC, - după rahianestezie, - în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice, clonidină etc.).

I. CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHIPOTENSIVE DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

A. Cu acțiune centrală 1) Stimulantele bulbare (analeptice): - niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol 2) Excitantele SNC (metilxantinele): - cafeină, cafeină natriubenzoică 3) Stimulantele generale (tonizante generale şi adaptogene): - preparatele Ginseng, extractul fluid de Eleuterococ, extractul fluid de Rodiolă, extractul fluid de Leuzee, pantocrină, rantarină
B. Cu acțiune periferică: 1) α, β-adrenomimeticele: - epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină 2) α-adrenomimeticele: - etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoraminol, midodrină 3) Alcoloizii din Ergot şi derivații lor: - ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc. 4) Polipeptidele vasoactive: - angiotensinamidă,vasopresină, terlipresină, felipresină 5) Derivații izotioureici: - izoturon, difetur (raviten)

2.Remediile ce intensifică contracțiile cardiace şi cresc debitul cardiac:

1) Glicozidele cardiace: - strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon, etc. **2) Cardiostimulantele:** a) β_1, β_2-adrenomimeticele: - izoprenalină, orciprenalină b) β_1-adrenomimeticele: - dobutamină, ibopamină c) dopaminomimeticele: - dopamină, dopexamină d) α,β-adrenomimeticele : - epinefrină, efedrină	**3) Stimulatoarele adenilatciclazei:** - glucagon **4) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele):** - amrinonă, milrinonă

3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenții de volum plasmatic):

1) Coloizii:	2) Cristaloizii:
- dextran 70 - dextran 40 - poligelină - albumină umană - hidroxietilamidon	- soluția natriu clorid - soluția glucoză - soluții polielectrolitice (Ringer, ionosteril etc.)

4. Antihipotensivele cu mecanism complex de acțiune:

- dezoxicorticosteron acetat (DOXA), - dezoxicorton acetat - fludrocortizon

5. Antihipotensivele cu acțiune permisivă:

Glucocorticoizii: - hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă, etc.

II. CLASIFICAREA ANTIHIPOTENSIVELOR DUPĂ PRINCIPIUL PATOGENIC

A. **Remediile medicamentoase care măresc debitul cardiac şi tonusul vaselor periferice:**	
1) α,β-adrenomimeticele 2) Stimulantele bulbare	3) Excitantele SNC (metilxantinele) **4)** Glucocorticoizii
B. **Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice:**	
1) α-adrenomimeticele 2) Polipeptidele vasoactive	3) Derivații izotioureici **4)** Alcaloizii din ergot
C. **Remediile medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac**	
1) β_1,β_2-adrenomimeticele 2) β_1-adrenomimeticele 3) Dopaminomimeticele	4) Glicozidele cardiace 5) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele) 6) Stimulatoarele adenilatciclazei
D. **Substituenții plasmatici sau preparatele care cresc volumul sângelui circulant:**	
1) Coloizii 2) Cristaloizii	**3)** Preparatele cu mecanism complex

III. CLASIFICAREA VASOCONSTRICTOARELOR DUPĂ CARACTERUL ACȚIUNII

1. Vasoconstrictoarele cu acțiune generală sau sistemică:
a) Care exercită acțiune asupra arterelor şi venelor: - α- şi α, β-adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analepticele), derivații izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantinele)
b) Vasoconstrictoarele arteriale: - angiotensinamida
c) Vasoconstrictoarele venoase: - alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei

2. Vasoconstrictoarele cu acțiune limitată în anumite teritorii:
a) La nivelul teritoriului carotidian: - alcaloizii din ergot (doze mici)
b) În teritoriul splanhnic: - analogii vasopresinei

3. Vasoconstrictoarele cu acțiune locală (topică):
a) Decongestivele mucoasei nazale şi conjunctivale: - α_2-adrenomimeticele – nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilometazolină; - α,β-adrenomimeticele - efedrină, epinefrină; - α- adrenomimeticele – fenilefrină.

IV. CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIHIPOTENSIVE DUPĂ DURATA ACȚIUNII

A. Cu acțiune ultrascurtă (2-5 min.):
- epinefrină, norepinefrină; - se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.
B. Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min.):
- dopamină, angiotensinamidă; - se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.
C. Cu acțiune de durată medie
- fenilefrină, izoprenalină, etilefrină, metoxamină, metoraminol, glucagon. - durata acțiunii: i /v - 20-40 min. s /c şi i /m - 40-90 min. Pot fi utilizate atît în spital, cât şi la etapele până la spitalizare.
D. Cu acțiune de lungă durată:
- efedrină, izoturon, difetur, raviten, midodrină, dextranii 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizii, dezoxicorton. - durata de acțiune: i /v > 60 min. s /c şi i /m - 2-4 ore Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral (i /v, i /m, s /c), atât în spital cât şi la etapele de până la spitalizare, precum şi la transportarea pacienților.

STIMULANTELE BULBARE (ANALEPTICELE) CA ANTIHIPOTENSIVE

Preparatul	*Particularitățile de acțiune şi utilizare*
Niketamidă	- excită centrul vasomotor mai puternic ca cafeina; - nu s-a constatat acțiune cardiostimulatoare; - mai puțin influențează frecvența contracțiilor cardiace şi necesitatea miocardului în oxigen; - practic lipseşte pericolul efectului aritmogen; - se consideră mai eficientă ca cafeina în colapsul vascular de origine centrală; - este mai rațională utilizarea în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături); - se presupune şi o acțiune venotonică (fără dovezi), se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat fiecare 2-3 ore.
Camfor	- stimulează reflector centrul vasomotor; - exercită un efect inotrop pozitiv moderat, care este mai vădit în diferite intoxicații; - creşte sensibilitatea cordului la catecolamine şi rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni; - exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale şi tonusului vascular; - se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.
Sulfocamfocaină	- reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic şi procaină, care în organism eliberează camforul; - camforul şi sulfocamfocaina pot fi considerate ca remedii preponderent profilactice în insuficiența cardiacă subcompensată la vârstnici în infecții, perioada postoperatorie etc. - sulfocamfocaina se poate asocia cu adrenomimeticele şi glicozidele cardiace; - se utilizează preponderent ambulator la etape de prespitalizare; - soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml – 1-2 ori pe zi.

EXCITANTELE SNC CA ANTIHIPOTENSIVE (METILXANTINELE)

I. Particularitățile farmacodinamice	***II. Influența asupra cordului***
- cafeina, ca reprezentant al metilxantinelor, manifestă antagonism cu adenozina sau inhibă fosfodiesteraza, prin acumularea de AMPc cu prelungirea duratei lui de acțiune; **-** asupra sistemului cardiovascular exercită o acțiune variată, complexă, efectul final fiind dependent de sumarea sau predominarea influenței centrale sau periferice.	**-** acțiune stimulatoare directă şi potențarea catecolaminelor, care se manifestă în doze terapeutice prin efecte ino-, crono-, dromo- şi batmotrop pozitive cu creşterea debitului cardiac; - efect inhibitor central (bradicardie) prin stimularea centrului vasomotor şi a parasimpaticului.
III. Influența asupra vaselor	***IV. Influența asupra presiunii arteriale***
- dilatarea vaselor prin acțiune directă (acumularea de AMPc); - vasoconstricție de origine centrală prin stimularea centrului vasomotor cu creşterea fluxului de impulsuri prin fibrele simpatice; - în doze terapeutice, de regulă, nu exercită influență considerabilă asupra tonusului vascular; - poate creşte rezistența vaselor cerebrale şi reduce fluxul cerebral, presiunea intracraniană cu consecințe benefice asupra pacienților cu hipotensiune arterială şi cefalee.	- poate avea tendință spre majorare, datorită stimulării centrului vasomotor şi miocardului; - se poate micşora, datorită acțiunii directe vasodilatatoare şi stimulării parasimpaticului; - în doze terapeutice se poate majora la persoanele cu hipotensiune arterială prin efectul central.

INDICAȚIILE ŞI DEZAVANTAJELE EXCITANTELOR SNC (METILXANTINELOR)

Indicațiile	***Dezavantajele***
1) lipotimie şi stări hipotensive de origine centrală (intoxicații cu toxice neconvulsive, infecții etc.) cu condiția păstrării propagării impulsului prin fibrele simpatice; 2) stări de stupor în dereglările tranzitorii ale circulației cerebrale; 3) ca remedii venotonice la etapa de până la spitalizare (câte 1 ml s/c soluție 10% fiecare 2-3 ore); 4) în migrenă (în asociere cu ergotamina); 5) hipotensiune arterială cronică (băuturile ce conțin cafeină).	1) nu sunt eficiente în cazul supradozării alfa-adrenoblocantelor, ganglioblocantelor, rahianesteziei; 2) cedează după eficacitate alfa-adrenomimeticelor; 3) sunt insuficiente sau ineficiente în şocul hemoragic, traumatic, hipovolemic, deoarece efectul hipertensiv nu se va manifesta până nu se va restabili VSC; 4) în hipotensiunile de tip hiperton (de origine cardiacă) sunt puțin eficiente deoarece cresc esențial necesitatea miocardului în oxigen.

α- ŞI α,β-ADRENOMIMETICELE CA ANTIHIPOTENSIVE

Particularitățile	
de acțiune	***de utilizare***
- provoacă arterio- şi venoconstricție; - cu cât diametrul vaselor este mai mic, cu atât acțiunea constrictivă este mai pronunțată (sfincterul precapilar > metarteriolele > arteriolele > arterele sau venulele > venele); - inițial creşte viteza circulației sanguine, ca apoi să devină dificilă sau chiar imposibilă microcirculația, cu deschiderea ulterioară a anastomozelor arterio-venoase; - centralizarea sau şuntarea sângelui cu creşterea presarcinii, respectiv – a volumului sistolic; - creşterea volumului sistolic va contribui la majorarea presiunii în aortă, excitarea baroreceptorilor şi majorarea tonusului parasimpaticului cu bradicardie; - dacă are loc deficitul volumului sângelui circulant, atunci nu are loc creşterea presarcinii şi, respectiv, nu se dezvoltă bradicardia reflectorie; - se reduce semnificativ fluxul renal cu oligo- sau anurie, cu pericol de insuficiență renală.	- α-adrenomimeticele se folosesc în hipotensiunea arterială de tip hipoton; - se utilizează, de regulă, pentru a majora presiunea arterială şi mai rar pentru menținerea ei; - dacă α- şi α,β-adrenomimeticele au crescut presiunea arterială sistolică până la 80-100 mm Hg se consideră că scopul s-a atins şi, ulterior, trebuie utilizate alte preparate, pentru majorarea sau menținerea presiunii; - e necesar de a fixa timpul începutului administrării preparatelor; - este obligator de a supraveghea diureza, presiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace, concentrația K^+ şi glucozei (ca criterii de eficacitate şi inofensivitate); - nu sunt recomandate acolo unde sunt alte cauze ale hipotensiunii (deficitul volumului sângelui circulant etc.), când dozele vor fi de 4-8 ori mai mari.

PRINCIPIILE DE DOZARE A α-ŞI α, β-ADRENOMIMETICELOR

Preparatul	*Căile de administrare şi dozarea*
Norepinefrină	i/v – 4 mg la 1000 ml glucoză 5%. cu o viteză de 2-4 mg (10-20 pic./min.). care poate fi majorată la 20-100 pic./min.. până PA sistolică atinge 80-100 mm Hg (presiunea arterială se controlează fiecare 2 min.), apoi se reduce la 10-20 pic./min. (PA se determină la cel puțin 15 min.). Doza, la nevoie, poate ajunge până la 100 mg/24 ore.
Epinefrină	În şocul anafilactic: a) în cazurile incipiente, uşoare – s/c 0,2-0,5 mg (0,2-0,5 ml); la nevoie se poate administra şi sublingual 1 mg (o fiolă de 1 ml sol. 1%); b) în formele cu gravitate moderată – i/m 0,5-1 mg (0,5-1 ml), repetând administrarea la 5 min., până la 2 mg; c) în cazurile de urgență şi lipsa factorilor de risc – i/v lent 0,1-0,3 mg în 10 ml sol. salină, cu repetarea dozei după 5-15 min. (sub supraveghere strictă).
Fenilefrină	a) în hipotensiune ortostatică – oral 60-150 mg/zi; b) în hipotensiune după rahianestezie – s/c sau i/m 5 mg, i/v lent – 0,1-0,5 mg, repetat, sau în perfuzie i/v inițial 180 mcg/min., apoi 30-60 mcg/min.; c) în hipotensiune arterială hipotonă – 1 ml 1% în 100-200 ml ser fiziologic i/v.
Metaraminol	s/c sau i/m – 2-10 mg; perfuzie i/v – 15-100 mg în 500 ml sol. 5% glucoză.
Metoxamină	în şoc – i/m 5-20 mg sau i/v lent 5-10 mg.
Etilefrină	oral – 5 mg de 2-3 ori/zi – în stările hipotensive cronice şi hipotensiune otrostatică; i/v – 10 mg în 250 ml glucoză izotonă – în hipotensiuni mai severe, reanimare.
Efedrină	oral – 15-60 mg la 2-4 ore – în hipotensiuni cronice şi posturale, i/m şi s/c – nu mai mult de 25-50 mg; i/v lent – nu mai mult de 25 mg.

ADRENOMIMETICELE CA VASOCONSTRICTOARE

Preparatul	***Caracteristica generală***
1	**2**
Epinefrină	- creşterea TA este condiționată (sau cauzată) de acțiunea inotrop şi cronotrop-pozitivă asupra cordului (predomină acțiunea asupra receptorilor β_1 a cordului) şi inițierea vasoconstricției multor zone vasculare (α_1 receptorii); - provoacă vasoconstricția vaselor organelor cavității abdominale, pielii, mucoaselor şi într-o măsură mai mică a vaselor muşchilor scheletali; - TA creşte, dar acțiunea presoare a epinefrinei nu-i constantă în legătură cu stimularea β_2-receptorilor vaselor musculaturii striate, ceea ce duce la dilatarea lor; - modificările activității cardiace au un caracter complex: stimulând β_1-receptorii cordului, epinefrina duce la creşterea frecvenței şi intensității contracțiilor cardiace, dar în acelaş timp, în legătură cu modificările reflectorii, din cauza măririi TA, are loc stimularea centrului nervului vag cu acțiune inhibitorie asupra cordului – pot apărea aritmii, mai ales în condiții de hipoxie şi hipertensiune în circuitul mic.
Norepinefrină	- acțiunea asupra sistemului cardiovascular se datorează stimulării β-adrenoreceptorilor cordului şi α-adrenoreceptorilor vaselor periferice; - preparat vasopresor de bază în scăderi critice ale TA de diversă geneză; - în comparație cu epinefrina, stimulează mai puternic α-adrenoreceptorii, cu efect de vasoconstricție şi majorare a TA; - acțiunea asupra β-adrenoreceptorilor cordului e mascată de bradicardia reflectorie şi creşterea tonusului nervului vag, provocată de creşterea TA; - măreşte ejecția cardiacă şi TA, însoțită de creşterea rezistenței vasculare periferice şi tensiunii venoase centrale; - în urma majorării TA creşte presiunea de perfuzie în arterele coronariene, se intensifică circulația sanguină cerebrală. **Indicații:** 1. Diverse situații cu TA sub 40-50 mm Hg: hemoragii, traume, infarct miocardic, supradozarea deprimantelor SNC, ganglioplegicelor; infecții grave, combustii severe, embolii pulmonare, diaree masivă, după sau pe parcursul rahianesteziei. 2. În unele situații (hemoragie, plasmexodie) este obligatorie asocierea norepinefrinei cu restabilirea volumului sângelui circulant. **Contraindicații:** - anestezia cu halotan, ciclopropan, cloroform; - bloc atrio-ventricular total; - ateroscleroză (agravează tulburările circulatorii); - aritmii cardiace; - hipertensiune arterială; - hipovolemia; - insuficiență circulatorie acută. **Reacții adverse:** - bradicardie marcată; - edem pulmonar; - necroza țesuturilor la administrarea s /c sau i /m; - înrăutățirea microcirculației (necroze hipoxice). **Rar se pot produce:** - stimularea SNC, cefalee, palpitații, aritmii, dispnee.

1	2
Efedrină	- contribuie la eliberarea noradrenalinei din membrana presinaptică şi inhibă recaptarea neuronală a ei; - creşte sensibilitatea adrenoreceptorilor la catecolamine; - contribuie la eliberarea adrenalinei din medulosuprarenale; - după activitate cedează epinefrinei, dar are o acțiune mai prelungită; - constrictă vasele, măreşte TA, stimulează activitatea cardiacă; - este eficientă la administrare perorală şi parenterală; - provoacă tahifilaxie. **Indicații:** colaps, şoc, hipotensiune arterială cronică şi hipotensiuni simptomatice. **Reacții adverse:** tahicardie, excitabilitate, insomnie, majorarea bruscă a TA, tremor, aritmii, nelinişte, agitație, spaimă, greață, vomă, retenție urinară, somnolență paradoxală la copii.
Fenilefrină	- preparat sintetic similar norepinefrinei, dar mai puțin activ; - acțiunea este mai constantă; - este eficientă la administrare internă; - în doze terapeutice are o acțiune intensă şi prelungită; - este eficientă în şoc cardiogen (constrictă arteriolele în toate zonele vasculare, ejecția cardiacă nu se măreşte, ba chiar se poate micşora); **Indicații:** colaps, şoc, infarct miocardic, intoxicații acute. **Reacții adverse:** înrăutățirea microcirculației în organele interne.

CARACTERISTICA AMINELOR SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE

Efect	**Epinefrină**	**Efedrină**	**Fenilefrină**	**Norepinefrină**	**Dopamină**
1. Tipul acțiunii simpatomimetice	directă α şi β	indirectă, directă α şi β	directă α	directă predominant α, moderat $β_1$	directă D, α, β (dozo-dependentă)
2. Acțiunea vasopresorie	++	+-	++	+++	++
3. Tensiunea arterială sistolică-diastolică	++ -	+ -	+0 +++	++ +++	++ +
4. Efectul inotrop pozitiv	+++	++	0	++	**+**
5. Frecvența cardiacă	+++	++	bradicardie reflectorie -	bradicardie reflectorie -+	**+**
6. Minut-volumul	**++**	**+**	**-**	**++**	+0
7. Rezistența periferică	-0	-0	**++++**	**+++**	**+**
8. Fluxul pulmonar	++	**+**	**++**	**++**	0+
9. Fluxul renal	--	**--**	**--**	**---**	**++**
10. Acțiune aritmogenă	+++	**++**	-0	**++**	+0

POLIPEPTIDELE VASOACTIVE CA ANTIHIPOTENSIVE
ANGIOTENSINAMIDA
I

Definiția	Angiotensina II este o substanță presoare, reprezentată de o amidă ce se formează în organism din angiotensinogen – proteină plasmatică, sub influența reninei şi enzimei de conversie
Mecanismul de acțiune	- interacționează cu receptorii specifici angiotensinici – II din membranele celulelor endoteliale şi musculare netede ale arterelor de diferit calibru, îndeosebi arteriolelor. Ca rezultat, provoacă efect vasoconstrictor direct; - acționează direct asupra miocardului, cu creşterea influxului ionilor de calciu în miofibrile şi producerea efectului inotrop pozitiv (creşte contractilitatea cordului); - posedă acțiune de stimulare simpatică.
Efectele	- efect spasmogen direct, preponderent asupra arterelor; - tonusul vaselor de capacitanță (venelor) creşte neînsemnat; - se determină o constricție arterială mai marcată a organelor interne, rinichilor (scade fluxul sanguin renal), mai puțin a muşchilor scheletali, cordului, creierului; - la administrarea i/v – efect vasoconstrictor marcat, de 5-10 ori mai puternic în comparație cu norepinefrina, dar de scurtă durată – 2-3 min.; - la administrarea repetată nu provoacă tahifilaxie; - stimulează producerea aldosteronului, cu retenție în organism a ionilor de Na^+, cu creşterea volumului lichidului extracelular şi majorarea TA; - intensifică eliminarea epinefrinei din suprarenale; - stimulează centrul cardiovascular, ganglionii simpatici şi potențează efectele periferice ale norepinefrinei; - acțiunea hipertensivă se menține pe fundalul nesensibilității vaselor la catecolamine, parțial scade sau nu se modifică la administrarea α-AB şi simpatoliticelor (rezerpina), dar e potențată de simpatomimetice; - acțiunea directă asupra cordului şi vascularizării lui practic nu se manifestă sau poate să mărească influxul ionilor de Ca^{++}, cu creşterea contractilității, provocând o oarecare stimulare simpatică, cu creşterea consumului de oxigen de către miocard; - practic nu produce aritmii.
Modul de administrare	Se administrează i/v în perfuzie 0,0005 g angiotensinamidă în 50 ml soluție izotonă de NaCl sau soluție glucoză de 5%. Mai mult de 50% de angiotensinamidă se distruge la un circuit sanguin, de aceea e necesară administrarea permanentă, cu o viteză de 1-10 pic/min., ce asigură nivelul necesar al TA.
Indicațiile	- stări de şoc şi colaps, ce se manifestă prin tulburări vasomotorii; - şoc cardiogen. În ambele situații se indică atunci când sunt neeficiente simpatomimeticele; - şoc izovolemic, şoc în intoxicații, infecții, come, embolia arterei pulmonare.
Reacțiile adverse	- reacții alergice cutanate; - cefalee, amețeli; - scăderea fluxului renal; - bradicardie, aritmii ventriculare; - hipertensiune arterială; - dureri anginoase.
Contraindi-cații	- infarct miocardic cu şoc cardiogen (cu precauție); - şoc hipovolemic; - sensibilitate la preparat.

PREPARATELE VASOPRESINEI CA ANTIHIPOTENSIVE

1. Compuşi naturali: - vasopresină (Pituitrină, Pitressin, Insipidin) - lipresină (Lizin-8-vasopresin, Sintopresin)	**2. Compuşi sintetici:** - octapresină (Felipresină)- terlipresină

VASOPRESINA

Parametrul	*Caracteristica*	
Mecanismul de acțiune	- acțiunea vasoconstrictoare este cauzată de excitarea V_1-receptorilor din musculatura netedă vasculară; - acțiunea antidiuretică se datorează preponderent stimulării V_2-receptorilor.	
Regimul de dozare	- în sângerările din varice esofagiene – i/v prin perfuzie 100 UA vasopresină în 250 ml glucoză (1 ml conține 0,4 UA). În primele 12 ore – câte 0,3 UA/min., în următoarele 24 ore – 0,2 UA/min., apoi câte 0,1 UA/min. următoarele 24 ore.	
Efectele farmacodinamice	- provoacă vasoconstricție şi majorarea TA; - efectul vasoconstrictor este mai marcat în piele şi la nivelul tubului digestiv; - vasoconstricția splanhnică contribuie la micşorarea presiunii în circulația portală; - efectul hipertensiv nu este influențat de simpatolitice şi denervare; - efectul hipertensiv este de scurtă durată; - stimulează elementele musculaturii netede ale organelor cavitare, intensifică tonusul şi peristaltismul ureterelor, vezicii urinare, căilor biliare; - provoacă vasoconstricție coronariană cu risc de ischemie, accese de angină pectorală şi aritmii; - în calitate de preparat hipertensiv, vasopresina şi preparatele ei se folosesc rar; - acțiunea ei vasoconstrictoare cedează altor preparate hipertensive.	
Indicațiile	- hemoragii din varicele esofagiene; - hemoragii gastrointestinale (gastrită hemoragică etc.); - intervenții chirurgicale la pacienții cu hipertensiune portală; - profilaxia şi oprirea hemoragiilor după intervenții ginecologice şi asupra cavității abdominale.	
Contraindicațiile şi precauțiile	- cardiopatia ischemică; - epilepsia; - sarcina, gestoze;	- hipertensiunea arterială; - rinita alergică.
Reacțiile adverse	- dureri abdominale, diaree; - palpitații cardiace, aritmii; - cefalee;	- agravarea insuficienței coronariene cu crize de angină pectorală.

FELIPRESINA, OCTAPRESINA ŞI TERLIPRESINA

Efectele farmacodinamice	1.Ca vasoconstrictor, octapresina este de 5 ori mai puternică ca vasopresina, iar efectul antidiuretic este de 10-14 ori mai slab. Porlizina provoacă efect antidiuretic şi mai slab, iar acțiunea ei vasoconstrictoare e de 6 ori mai mare ca a octapresinei. 2. Pot mobiliza o cantitate impunătoare de sânge, depozitat în vasele de capacitanță şi de a-l implica în circuitul activ fără creşterea esențială a rezistenței periferice vasculare. 3. În urma creşterii refluxului venos şi afluxului sângelui spre cord, creşte presiunea în compartimentul drept al cordului şi circuitul mic, creşte volumul sângelui circulant şi debitul cardiac. 4. În patologia ventriculului stâng această acțiune e nedorită şi poate favoriza dezvoltarea edemului pulmonar – e necesară asocierea cu substanțe cardiostimulante.	
Indicațiile	1. Preîntâmpinarea stărilor de şoc 2. Reducerea circuitului portal 3. Lichidarea atoniilor postoperatorii	4. Hemoragiile gastrointestinale 5. Cu scop diagnostic

ACȚIUNEA SUBSTANȚELOR VASOPRESOARE ASUPRA MICROCIRCULAȚIEI ÎN ŞOC HIPOVOLEMIC

Preparatul	Constricția arteriolelor	Circuitul capilar	Reactivitatea vaselor la epinefrină	Motorica vaselor	Tonusul venulelor	Stază, peteşii
Până la administrare	+ + +	diminuat	crescută	lipseşte	dilatate	+ + +
Norepinefrina	+ + + +	se înrăutățeşte	crescută	lipseşte	dilatate	+ + + +
Angiotensinamida	+ + +	se ameliorează	scăzută	lipseşte	atonie	+ + +
Octapresina	+	se restabileşte	normală	prezentă	se restabileşte	+
Derivații izotioureici	++	se ameliorează	crescută	prezentă	se restabileşte	+ –

ALCALOIZII DE ERGOT
ERGOTAMINĂ

Efectele farmacodinamice	- în doze terapeutice provoacă vasoconstricție, în rezultatul acțiunii directe asupra musculaturii netede a arteriolelor; - măreşte TA cu 10-30 mm Hg; - influențează predominant asupra vaselor cerebrale, coronariene, mezenteriale şi periferice; - în doze mari manifestă acțiune α-adrenolitică; - poate provoca bradicardie prin stimularea centrului vagal şi acțiune deprimantă directă asupra miocardului; - intensifică peristaltismul intestinal prin acțiune miotropă; - posedă acțiune ocitocică puternică şi durabilă, ce se manifestă prin creşterea tonusului şi contracției uterului. (Acționează mai intensiv asupra uterului gravid); - posedă efect sedativ (central), inhibă centrele respirator, termoreglator şi vasomotor; - stimulează centrul vomei.
Indicațiile	- crize de migrenă (în asociere cu cafeina); - distonii neuro-vegetative (în asociere cu atropina şi propranolol); - metroragii.
Contraindicațiile	- hipertensiune arterială; - cardiopatie ischemică, infarct miocardic; - sarcină.
Reacțiile adverse	- hipertensiune; - cefalee, vertije; - dureri precordiale; - dureri abdominale; - grețuri, vomă, diaree; - intoxicație acută şi cronică.

Dihidroergotamina este un derivat semisintetic al ergotaminei. Are acțiune vasoconstrictoare α-adrenergică, interesând mai ales sistemul venos – provoacă constricția marcată a vaselor de capacitanță din muşchi şi piele. Sângele mobilizat din vene determină o creştere a debitului cardiac. Este indicată în tratamentul hipotensiunii ortostatice, în alte stări hipotensive cronice şi hipotonie venoasă.

DERIVAȚII IZOTIOUREICI CA ANTIHIPOTENSIVE

Caracteristica generală	1. izoturon – compus izotiuronic, ce conține o grupare amidinică, ca şi aminoacidul arginina, care intră de asemenea în componența vasopresinei şi bradikininei. 2. raviten (sau difetur) – un alt compus izotiuronic cu acțiune antihipotensivă.
Mecanismul de acțiune	Se consideră ca preparatele din această grupă inhibă nitroxidsintetaza, enzimă responsabilă de sinteza NO (factorul endotelial relaxant) – substanță vasodilatatoare puternică. Diminuarea concentrației NO contribuie la influxul ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară cu producerea unei vasoconstricții marcate.
Efectele	- posedă efect hipertensiv marcat şi durabil (> 60 min. i /v) la administrare unică pe diverse căi (i /v, i /m, s /c); - o selectivitate înaltă şi un diapazon terapeutic mare. - efectul antihipotensiv este cauzat de arterio- şi venoconstricție; - spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fondal de blocare a α-adrenoreceptorilor; - potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei); - nu provoacă tahifilaxie; - efectul antihipotensiv nu este modificat de simpatolitice, ganglioblocante, α-adrenoblocante, spasmolitice miotrope, neuroleptice; - creşte, rezistența periferică vasculară, volumul sângelui circulant, debitul cardiac; - intensifică peristaltismul, tonusul intestinal şi capacitatea contractilă a uterului; - scade consumul de O_2 de către țesuturi; - posedă acțiune hipoglicemică; - deprimă activitatea sistemului hipotalamo-suprarenal, inhibă funcțiile glandei tiroide; - scade temperatura corpului, măreşte rezistența organismului la acțiunea toxică a O_2 sub presiune şi într-o măsură mai mică-la hipoxie; - posedă acțiune sedativă, anticonvulsivantă, potențează acțiunea deprimantă asupra SNC a barbituricelor şi acțiunea analgezică a morfinei; - posedă acțiune radio- şi oxigenobaroprotectoare în boala actinică şi intoxicațiile cu O_2 la oxigenobarie.
Indicațiile	- hipotensiune acută de diferită geneză: posttraumatică, postoperatorie, posthemoragică, din intoxicații acute; - hipotensiune ortostatică provocată de ganglioblocante, neuroplegice, anestezice generale, adreno- şi simpatolitice; - pentru stabilizarea TA în anestezie periduralǎ şi rahianestezie, în condiții de circulație extracorporală; - stări hipotensive, când adrenomimeticele sunt contraindicate sau neeficiente.
Regimul de dozare	Izoturonul se administrează i/v şi i/m în formă diluată (1ml sol.10% în10-15 ml sol.izotonă), care poate fi repetată la 3-5 ore (de 2-3 ori/zi); Perfuzie i/v 1-3ml în 400 ml sol. izotonă sau sol.glucoză 5% cu viteza de la 20-25 la 30-40 pic/min. Doza maximă nictemerală -3 ml (300 mg) izoturon
Contraindicațiile	- hipertensiune arterială; - feocromocitom; - cu precauție la vârstnici.
Reacțiile adverse	- bradicardie; - dureri în locul administrării.

GLUCAGONUL CA REMEDIU ANTIHIPOTENSIV

Mecanismul de acțiune	Este un hormon polipeptidic al pancreasului ce interacționează cu receptorii săi specifici din cord, produce efect inotrop pozitiv prin stimularea adenilatciclazei cu creşterea concentrației intracelulare a AMP_c.
Efectele	- creşte debitul cardiac şi coronarian, provoacă tahicardie uşoară; - creşte glicemia, inhibă secreția acizilor graşi, scade colesterolemia, posedă proprietăți anticetonigene; - intensifică eliminarea de Na, K, Cl, P, creşte metabolismul bazal cu 45-50%; - scade volumul şi aciditatea sucului gastric, diminuează peristaltismul gastric.
Indicațiile	- insuficiența cardiacă acută, subacută şi cronică; - şocul cardiogen şi septic (de rezervă); - intoxicații cu β-adrenoblocante; - coma hipoglicemică.
Contraindicațiile	- feocromocitomul; - diabetul zaharat; - terapia anticoagulantă.
Reacțiile adverse	- hiperglicemie; - hipocalciemie; - hipokaliemie; - atonie intestinală; - grețuri, vomă.

ANTIHIPOTENSIVELE CU MECANISME DIVERSE DE ACȚIUNE

Substituenții de volum plasmatic	Sunt administrate pentru înlocuirea plasmei în hemoragii acute, deshidratări, şoc de diversă etiologie, dereglări ale microcirculației, intoxicații şi alte procese legate de modificările hemodinamice. Soluțiile de dextrani, administrate în colapsul hipovolemic, manifestă un efect de substituție, care determină creşterea volumului circulant şi consecutiv mărirea TA, măresc debitul cardiac şi întoarcerea venoasă, reduc rezistența periferică. Posedă acțiune dezintoxicantă, favorizează restabilirea circuitului în capilare, micşorează agregarea elementelor figurate ale sângelui; intensifică procesele de transfer a lichidului din țesuturi în patul vascular. **Indicații:** - şoc hipovolemic, posttraumatic, postoperator, postcombustional; - hipotensiunea de tip hiperton, cauzată de şoc, intoxicație acută, pancreatită acută. **Contraindicații:** - trombocitopenie; - insuficiență cardiacă acută; - insuficiență renală gravă; - edem pulmonar de origine cardiacă. **Reacții adverse:** Reacții alergice până la şoc anafilactic.
Fludrocortizonul	- manifestă activitate glucocorticoidă de 8 ori şi mineralocorticoidă de 4 ori mai intensă ca hidrocortizonul; - creşte nivelul Na în limitele normale cu expansiunea lichidului extracelular; - ameliorează răspunsul aparatului circulator la substanțele vasoconstrictoare endogene (catecolamine şi angiotensină). **Indicații:** - insuficiență suprarenală cronică (asocierea cortizonului sau hidrocortizonului); - hipotensiune arterială esențială sau sindrom ortostatic. La supradozare produce edeme şi hipertensiune arterială **Contraindicații:** edeme, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, nefroze.

DOPAMINOMIMETICELE CA ANTIHIPOTENSIVE

Parametrii	*Particularitățile*
Dopamina	
Indicațiile	- hipotensiune arterială acută (inclusiv cu pericol de insuficiență renală); - şocuri de diferită geneză: cardiogen, traumatic, hipovolemic, postoperator, anafilactic, toxico-infecțios etc. (cu oligurie şi rezistență vasculară periferică diminuată sau normală); - forme separate de insuficiență cardiacă congestivă (în asociere cu glicozide cardiace, diuretice, vasodilatatoare etc.); - insuficiența cardiacă în cardiochirurgie; - forme grave de edem pulmonar acut, rezistente la tratamentul obişnuit.
Regimul de dozare	- se administrează intravenos, prin perfuzie, în dependență de situația clinică; - preparatul, în funcție de concentrația necesară, se dizolvă în 250 ml soluție 5% glucoză (0,5% - 5 ml) sau 500-1000 ml (4% - 5 ml); - viteza de perfuzie depinde de concentrația soluției: 0,5 mg/kg/min.-0,3 ml/min. soluția 0,5% şi 0,15 ml/min. – soluția 4%; 1 mg/kg/min.-0,6 ml/min. şi 0,3 ml/min. respectiv; 2 mg/kg/min.-1,2 ml/min. şi 0,6 ml/min.; 5 mg/kg/min.-3 ml/min. şi 1,5 ml/min.; 10 mg/kg/min.-6 ml/min. şi 3 ml/min.; 15 mg/kg/min.-9 ml/ min. şi 4,5 ml/min.
Farmacocinetica	- se metabolizează în ficat, rinichi, plasmă sub acțiunea MAO şi COMT în metaboliți neactivi; - circa 24% în terminațiunile nervoase trece în noradrenalină.
Contraindicațiile şi precauțiile	- feocromocitom; - tahiaritmii; - infarct miocardic; - ateroscleroză; - hipertensiune arterială; - arterite, sindrom Raynaud; - hipertiroidism; - hipertensiune portală; - insuficiență respiratorie acută; - anestezia cu halotan, ciclopropan.
Reacțiile adverse	- tahicardie, aritmii, palpitații cardiace; - dureri precordiale; - hipertensiune arterială; - anxietate, cefalee; - greață, vomă; - acutizarea dereglărilor vasculare periferice.
Dopexamina	
Efectele	- reprezintă o catecolamină sintetică, după structură asemănătoare dopaminei; - acționează asupra D_1=D_2>β_2>>β_1-receptorilor; - la pacienții cu insuficiență cardiacă provoacă: vasodilatație periferică, efect inotrop pozitiv moderat, efect cronotrop pozitiv, creşte fluxul renal şi splanhnic cu majorarea diurezei şi natriurezei.
Indicațiile pentru administrare	- insuficiența cardiacă congestivă cronică gravă, inclusiv cu progresare rapidă la pacienții în timpul şi după intervenții cardiochirurgicale; - insuficiența cardiacă acută (posibil).
Regimul de dozare	- prin perfuzie intravenoasă în doze 0,5-6 mg/kg/min. (de regulă se începe cu 0,5 mg/kg/min. treptat crescând doza); - la pacienții cardiochirurgicali dozele oscilează între 1-10 mg/kg/min.
Farmacocinetica	- este rapid metabolizată; - $T_{0,5}$=7 min.
Reacțiile adverse	- tahicardie, cardialgii, aritmii; - greață, frisoane.

Ibopamina (compr. 50 mg)	
Efectele	- eter diizobutilic al metildopaminei (epinină); - în organism, sub acțiunea esterazelor se eliberează epinina; - influențează asupra D_1>D_2>β_1>β_2-receptorilor; - provoacă: efect inotrop pozitiv moderat, vasodilatație, practic nu modifică frecvența contracțiilor cardiace, efect diuretic şi natriuretic.
Indicațiile	- insuficiența cardiacă.
Regimul de dozare	- în insuficiența cardiacă avansată câte 100 mg 2-3 ori/zi în asociere cu inhibitorii enzimei de conversie, diureticele sau digitalicele; - în formele uşoare de insuficiență cardiacă de la 50-100 mg 2-3 ori/zi pînă la 200 mg 2 ori/zi în asociere cu diureticele.

β_1-ADRENOMIMETICELE CA ANTIHIPOTENSIVE

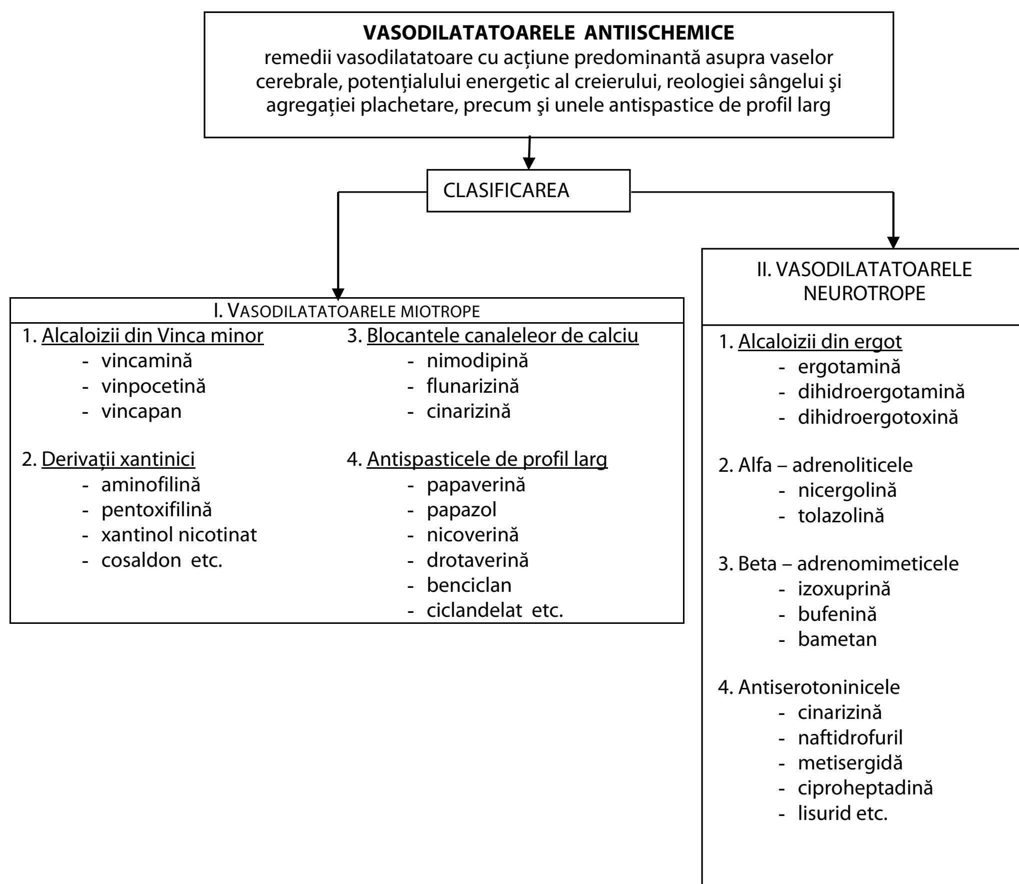
Parametrii	***Particularitățile dobutaminei:***
Efectele farmacodinamice	- reprezintă un β_1-adrenomimetic selectiv; - poate provoca un efect α_1-adrenomimetic suplimentar asupra receptorilor miocardului ce sunt responsabili de efectul inotrop pozitiv; - în concentrații 2,5-10 mg/kg/min. în condițiile hemodinamicii normale creşte contractilitatea, conductibilitatea atrio-ventriculară, survine o tahicardie neînsemnată şi o uşoară majorare a presiunii arteriale; - în insuficiența cardiacă: creşte esențial debitul cardiac, poate provoca tahicardie neînsemnată (chiar în doze mari), diminuează presiunea de umplere a ventriculului stâng şi rezistența periferică, precum şi cea pulmonară, cu micşorarea presiunii în capilarele pulmonare; - ameliorează parametrii hemodinamici şi reduce tonusul simpatic compensator majorat în insuficiența cardiacă; - creşte diureza în rezultatul majorării debitului cardiac şi fluxului renal; - se intensifică fluxul coronarian în rezultatul creşterii debitului cardiac şi micşorării presiunii de umplere. Necesitatea în oxigen se măreşte neesențial, iar în infarctul miocardic se restabileşte raportul dintre necesitatea şi aportul de oxigen.
Indicațiile	- insuficiența cardiacă acută în infarctul acut de miocard, şocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord; - insuficiența cardiacă congestivă cronică; - insuficiența cardiacă acută de geneză diversă (sepsis, hipovolemie, traume, intervenții chirurgicale etc.).
Regimul de dozare	- se administrează intravenos prin perfuzie în doze de la 5 la 20 mg/kg/min. cu o viteză inițială de 2-2,5 mg/kg/min.
Contraindicațiile şi precauțiile	- cardiomiopatia hipertrofică; - stenoza aortală; - dereglarea funcției diastolice a ventriculului stâng; - fibrilația atrială; - hipovolemia; - hipokaliemia şi hiperglicemia.
Farmacocinetica	- preparatul este instabil, se inactivează în tubul digestiv şi la prima trecere prin ficat; - la administrarea intravenoasă rapid se metabolizează de COMT; - $T_{0,5}$=2,4 min.

GLUCOCORTICOIZII CA ANTIHIPOTENSIVE

Efectele	***Particularitățile acțiunii***
1. Efectul mineralocorticoid	- poate fi suficient, la doze mari, pentru a crește reabsorbția Na^+ și H_2O cu majorarea volumului sângelui circulant și a PA.
2. Influența directă sau indirectă asupra SCV	- în insuficiența corticosteroizilor arteriolele și capilarele pierd reactivitatea la catecolamine, se micșorează volumul sistolic; - în stările de șoc efectele glucocorticoizilor sunt dependente de doze: a) în doze fiziologice (mici) – potențează acțiunea aminelor biologice, inclusiv catecolaminelor (endogene și exogene), prin restabilirea sensibilității la ele a α-receptorilor (endogene și exogene). Posibil, are loc și micșorarea inactivării lor cu stimularea interacțiunii catecolaminelor printr-un mecanism alosteric cu α-receptorii, precum și reducerea captării extraneuronale. b) în doze mari (1500-2000 mg hidrocortizon sau 500-1000 mg prednisolon) – înlătură spasmul vascular, reduc rezistența periferică și depozitarea patologică a sângelui. Un aport suficient poate fi și efectul de stabilizare a membranelor celulare (micșorarea permeabilității, activării enzimelor lizozomale și destrucției tisulare). c) efectul cardiostimulator – crește volumul sistolic și minut-volumul fără tahicardie, care, posibil, se manifestă la doze mari și este destul de important în șocul cardiogen.
Indicațiile	În stările grave ca: șoc, colaps, edem pulmonar, toxicoinfecții, dozele de glucocorticoizi constituie- 3-10 mg/kg.

REMEDII VASOCONSTRICTOARE ȘI ANTIHIPOTENSIVE

Denumirea internațională	***Sinonimele***	***Formele de livrare***
Epinefrină	Epinephrinum, Adrenalinum, Adnephrine, Eppy, Adrenamine, Epirenan, Glaucon, Glausonin, Glaukosan, Levorenine, Suprarenin, Tonogen etc.	<u>Epinefrină hidroclorid:</u> Flac. 0,1%-10ml (extern) Fiole 0,1% -1ml. <u>Epinefrină hidrotartrat:</u> Flac. 0,18%-10ml (extern) Fiole 0,18% -1ml.
Norepinefrină hidrotartrat	Noradrenalinum hydrotartaricum, Arterenol, Levarterenol Bitartrate	Fiole 0,2% -1ml.
Fenilefrină	Phenylephrini hydrochloridum, Mesatonum, Adrianol, etc.	Pulbere; Fiole sol. 1% – 1 ml
Ergotamină hidrotartrat	Ergotamini hydrotartras, Ergotartrat, Femergin, Gynecorn, Secotamin etc.	Fiole sol. 0,05%- 1ml; Flacoane sol. 0,1%- 10ml; Comprimate, drage 0,001g
Cafeină benzoat de natriu	Coffeinum natrio-benzoicum	Pulbere și comp. 0,1; 0,2 și 0,075 g; Fiole sol. 10% și 20% – 1 și 2 ml
Dopamină	Dophaminum, Aprical, Cardiosteril, Dopamex, Dopmin, Intropin etc.	Fiole sol. 0,5% și 4% - 5ml
Dobutamină	Dobutaminum, Dobutrex, Inotrex	Flacoane 0,25 g
Pantocrină	Pantocrinum	Flacoane 50ml; Comprimate 0,15 g; Fiole 1 și 2 ml
Dextran – 70	Polyglucinum	Flacoane 400 ml
Dezoxicorticosteron acetat	Dezoxycorticosteroni acetas, DOXA, Arcort, Cortarmur, Cortate, Decorten, Percorten etc.	Fiole soluție uleioasă 0,5% -1ml Comprimate 0,005 pentru administrare sublinguală
Izoturon	Isoturonum	Fiole sol. 10% - 1ml
Raviten (difetur)		Fiole sol.10%-1ml
Angiotensinamidă	Angiotensinamidum, Hypertensin	Flacoane 0,001g



PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL DEREGLĂRILOR CIRCULAȚIEI CEREBRALE ŞI PERIFERICE

Preparatele cu influență asupra metabolismului cerebral	Preparatele cu influență asupra coagulabilității şi fibrinolizei sângelui
1. nootropele – piracetam, piritinol, acidul gama-aminobutiric şi nicotinoil gama-aminobutiric, meclofenoxat, fezam etc.; 2. diverse preparate ce influențează metabolismul cerebral – instenon, tanakan, cerebrolizină, citicolină, colina alfoscerat, orocetam etc.	1. anticoagulantele: a) directe – heparină, nadroparină, enoxaparină, dalteparină, reviparină, bivaluridină, rivaluridină etc.; b) indirecte – acenocumarol, warfarină, fenindionă etc.; 2. antiagregantele: acidul acetilsalicilic, alprostadil, ticlopidină, clopidogrel, daltroban, abciximab, sulotroban, tradafiban etc.; 3. fibrinoliticele: streptokinază, urokinază, alteplază, nasaruplază, temiplază etc.; 4. antifibrinoliticele: aprotinină, acidul aminocaproic, acidul tranexamic, acidul aminometilbenzoic etc.

Notă: în tratamentul dereglărilor circulației cerebrale se utilizează preponderent vasodilatoarele miotrope, preparatele ce influențează metabolismul cerebral şi coagulabilitatea sângelui; în tratamentul dereglărilor circulației periferice sunt prioritare vasodilatatoarele neurotrope, derivații xantinici, anticoagulantele şi antiagregantele.

ALCALOIZII DIN VINCA MINOR

Parame-trii	***Vincamina, vinpocetina, vincapanul***
Mecanis-mul de acțiune	- provoacă un efect vasodilatator, cauzat de inhibiția fosfodiesterazei (de 10-100 ori mai puternic ca la teofilină) cu creşterea concentrației AMPc în musculatura netedă a vaselor. Acest mesager secundar, posibil, influențează concentrația ionilor de calciu prin efluxul lor din celulă şi/sau inhibiția influxului sau eliberării acestora din depourile intracelulare; - o altă ipoteză presupune reducerea captării adenozinei de diferite celule, inclusiv eritrocite, cu creşterea concentrației sanguine a acesteia. Adenozina provoacă efect de vasodilatație, precum şi influențează funcția formelor figurate ale sângelui şi poate fi responsabilă de efecte hemodinamice şi metabolice, caracteristice în special creierului.
Farma-codina-mia	Creşterea fluxului cerebral. Influența asupra circulației cerebrale se caracterizează printr-o arteriodilatare selectivă şi tonizarea venelor creierului. Dilatarea vaselor arteriale duce la creşterea fluxului cerebral, reducerea rezistenței vasculare cu redistribuirea sângelui în favoarea zonelor ischemice cu absența fenomenului de „furt". Practic nu modifică presiunea arterială, minut-volumul, rezistența vasculară periferică. Tonizarea venelor cerebrale creşte efluxul venos de la creier, reducând presiunea intracraniană şi, posibil, edemul cerebral, îndeosebi în perioada acută a ictusului ischemic. Ameliorarea microcirculației. Efectul se datorează blocării captării adenozinei de eritrocite cu creşterea elasticității şi deformării lor, ce favorizează trecerea acestora prin capilare cu oxigenarea mai adecvată a țesuturilor. Inhibă moderat adeziunea şi agregarea plachetară cu ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui. Intensificarea metabolismului în creier. Datorită vasodilatației, ameliorării microcirculației şi proprietăților reologice se restabilesc procesele metabolice şi energetice în creier. Se intensifică utilizarea oxigenului şi glucozei, care contribuie la creşterea rezistenței la hipoxie. Efectul antihipoxant face să predomine reacțiile aerobe de scindare a glucozei cu preîntâmpinarea acidozei.

Indicațiile	
1. Insuficiența cerebrală acută şi cronică: - tulburări tranzitorii ischemice; - ischemia neurologică reversibilă; - ictusul progresiv; - ictusul acut; - fenomene reziduale după ictus; - insuficiență cerebrovasculară cronică.	2. Otorinolaringologie: - nevrită cohleară; - tulburări auditive (surditate de percepție sau de transmisie) de natură ischemică sau toxică; - surditate la vârstnici; - boala Menier; - vâjâituri în urechi, cefalee de origine labirintică.
3. Dereglări neurologice de natură neischemică: - encefalopatia hipertensivă acută; - simptome neurastenice în neuroze; - sechelele traumei cranio-cerebrale; - tratamentul postoperator al bolnavilor neurochirurgicali; - migrenă, cefalee, vertij; - tulburări psihocomportamentale la vârstnici, cauzate de modificări trofice şi /sau ateroscleroză cerebrală; - simptome neurologice şi psihice (afazie, amețeli, dereglări de memorie, activitate motorie etc.); - manifestări vegetative în perioada climacterică.	4. Oftalmologie: - maladii oftalmice însoțite de ateroscleroză sau angiospasmul vaselor retinei (angio- şi retinopatii sclerotice, hipertensive, diabetice etc.); - tromboza şi /sau embolia arterelor şi venelor retinei; - modificări degenerative ale corpului galben şi retinei; - glaucom secundar; - corioretinită serozivă centrală.

Reacțiile adverse	**Contraindicațiile**
- hipotensiune tranzitorie; - tahicardie (uneori); - reacții alergice cutanate.	- cardiopatia ischemică gravă; - tulburări de ritm cardiac şi sechele ale infarctului miocardic; - sarcina; - tumori cerebrale; - hipertensiune intracraniană.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU
(nimodipina, flunarizina, cinarizina)

Parametrii	***Nimodipina (nimotop, nemotan, breinal)***
1	**2**
Particularități	- este un derivat de dihidroperidină cu acțiune vasoactivă şi antiischemică; - preîntâmpină sau înlătură spasmul provocat de diverse substanțe vasoconstrictoare (serotonină, prostaglandine, histamină etc.); - posedă activitate neuro- şi psihofarmacologică.
Mecanismul de acțiune	- se fixează, selectiv, pe receptorii dihidropiridinici ai canalelor de calciu de tip L ale vaselor sanguine şi membranele neuronilor, blocând influxul calciului în celule.
Farmacodinamia	- reieşind din mecanismul de acțiune, preparatul influențează atât circulația cerebrală, cât şi activitatea neuronală: intensifică fluxul sanguin cerebral, mai pronunțat în sectoarele afectate decât cele sănătoase; acest efect se manifestă îndeosebi în cazul spasmelor vaselor după hemoragii subarahnoidale; - reduce în vasele cerebrale mici fibroza, infiltrația lipidică şi îngroşarea membranei bazale, ce au loc la vârstnici; - exercită efect cerebroprotector, stabilizând starea funcțională a neuronilor; - influențează pozitiv asupra memoriei şi capacității de concentrație a atenției.
Farmacocinetica	- se absoarbe bine (~50%) din tubul digestiv; - biodisponibilitatea constituie 10-15%, deoarece 85-90% din doză se supune „primului pasaj hepatic"; - peste 10-15min preparatul şi metaboliții săi primari se determină în plasmă; - concentrația maximă – peste 35-95min şi este dependentă de doză; - se cuplează cu proteinele plasmatice 97-98%; - volumul aparent de distribuție este de 0,9-1,6 l /kg; - posibil, preparatul penetrează, în afară de bariera hematoencefalică, placenta şi epiteliul glandelor mamare; - se elimină totalmente, timp de 8-9 ore, sub formă de metaboliți neactivi: 50% prin urină, 30% prin bilă şi doar 1% sub formă neschimbată; - clearanceul total este de 0,6 – 1,9 l /oră; - perioada de înjumătățire – 1,1-1,7ore (până la 10ore).
Indicațiile	- tulburări tranzitorii ale circulației cerebrale; - ictus ischemic de gravitate uşoară sau medie; - spasme vasculare după hemoragii subarahnoidale; - encefalopatie discirculatorie cu demență; - sechele după ictus ischemic şi hemoragie subarahnoidală, după intervenții chirurgicale în hemoragiile subarahnoidale; - profilaxia migrenei; - tulburări ale circulației cerebrale la pacienții de vârstă înaintată (reducerea memoriei şi concentrației atenției, labilitate emoțională etc.).
Contraindicațiile	- afecțiuni hepatice grave, inclusiv ciroza hepatică (pentru comprimate); - sarcina, perioada de alăptare (pentru comprimate); - în asociere cu remedii ce scad biodisponibilitatea nimodipinei: fenobarbital, difeninhidantoină, carbamazepină.
Reacțiile adverse	- <u>din partea sistemului cardio-vascular:</u> micşorarea bruscă a presiunii arteriale, tahicardie, edeme periferice, hiperemia feței, senzație de căldură, sudorație. La administrarea intravenoasă: bradicardie, extrasistolie, colaps (rar), flebite. - <u>din partea tubului digestiv şi ficatului:</u> dereglări dispeptice; creşterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, gamaglutamiltransferazei. - <u>din partea SNC:</u> dereglări de somn (uneori), creşterea activității psihomotorii, agresivitate, hiperkinezii, depresie. - <u>din partea rinichilor:</u> dereglări renale cu creşterea ureei şi /sau creatininei în ser.

1	2
Interacțiuni-le medica-mentoase	- accentuarea efectului hipotensiv la asocierea nimodipinei cu antihipertensivele şi beta-adrenoliticele; - decompensarea insuficienței cardiace la utilizarea concomitentă a preparatului cu beta-adrenoliticele, datorită potențării efectului inotrop-negativ; - intensificarea reciprocă a efectelor nimodipinei, blocantelor canalelor calciului (nifedipina, verapamilul, diltiazemul) şi simpatoliticelor; - cimetidina, datorită micşorării metabolismului, creşte concentrația nimodipinei în ser cu amplificarea efectului hipotensiv; - nimodipina potențează efectul nefrotoxic al aminoglicozidelor, cefalosporinelor şi furosemidului.

DERIVAȚII XANTINICI

Parametrii	*Xantinol nicotinat, aminofilină, cosaldon*
Mecanismul de acțiune	- blochează receptorii adenozinici A_1 şi A_2; - inhibă fosfodiesteraza cu creşterea nivelului de AMPc şi duratei lui de acțiune; - mobilizează ionii de calciu.
Farmacodina-mia	- posedă acțiune vasodilatatoare neselectivă asupra vaselor cerebrale cu creşterea fluxului sanguin atât în zonele ischemice, cât şi în cele sănătoase; - îmbunătățesc proprietățile reologice ale sângelui şi ameliorează microcirculația prin micşorarea agregării plachetare; - amplifică potențialul energetic al creierului prin creşterea ofertei de substanțe energetice (glucoza, fosfatul) şi intensifică oxidarea lor; - ameliorează circulația sanguină în alte regiuni vasculare – ale ochiului, urechii interne şi membrelor.
	Pentoxifilina (oxipentifină, trental, pentilină, agapurină etc.)
Mecanismul de acțiune	- inhibă fosfodiesteraza şi creşte nivelul de AMPc; - posedă, probabil, un antagonism cu alfa -1-adrenoreceptorii şi /sau sinergism cu beta-2 agoniştii.
Farmacocine-tica	- se administrează intern, i/m, i/v lent sau prin perfuzie; - după ingerarea perorală preparatul se absoarbe rapid şi complet din intestin; - concentrația maximă – peste 2-4 ore; - nu se cuplează cu proteinele, se fixează de membrana eritrocitelor; - se metabolizează neînsemnat la prima trecere prin ficat, însă biotransformarea de bază este în eritrocite, apoi în ficat cu formarea a 5 metaboliți, dintre care 2 sunt activi (I şi V); - se distribuie uniform; - se elimină practic totalmente prin urină (94%), sub formă de metaboliți, şi doar 4% prin scaun; - perioada de înjumătățire plasmatică a pentoxifilinei inițial este de 0,4-0,8 ore, iar a metaboliților – 1-1,6 ore; - la administrarea i/v concentrația maximă se determină peste 7 min; - eliminarea completă după injectarea i/v se observă peste 12 ore, după administrarea orală – 24 ore.

Parametrii	**Pentoxifilina** (oxipentifina, trentalul, pentilina, agapurina etc.)
Farmacodinamia	- nu posedă selectivitate față de anumite regiuni vasculare; - dilată arterele creierului, membrelor, retinei şi ale urechii interne, mai puțin cele renale şi coronariene; - nu provoacă modificări esențiale ale hemodinamicii sistemice; - probabil, provoacă un efect inotrop pozitiv slab; - posedă efect antiagregant cu ameliorarea microcirculației. În doze mici, medicamentul stimulează formarea prostaciclinei în peretele vascular şi inhibă agregarea plachetară. Dozele mari de preparat blochează fosfodiesteraza trombocitară cu creşterea AMPc, care preîntâmpină trecerea endoperoxizilor ciclici sub acțiunea ciclooxigenazei în tromboxan A_2; - ameliorarea reologiei sângelui şi microcirculației este cauzată de diminuarea agregării eritrocitelor şi modificarea plasticității lor. În eritrocite, datorită activării glicogenolizei, creşte cantitatea de 2,3-difosfo-glicerat, fapt ce contribuie la disocierea oxihemoglobinei cu amplificarea oxigenării țesuturilor; - micşorează concentrația fibrinogenului în plasmă; - tonizează venele cerebrale şi creşte efluxul venos de la creier.
Indicațiile	A. Afecțiunile circulației cerebrale: - consecințele aterosclerozei cerebrale (vertij, amețeli, tulburări de memorie, incoerență, encefalopatie etc.); - ictusul cerebral, sindromul postapoplexic, consecințele ictusului; - encefalopatia discirculatorie. B. Dereglări ale circulației periferice arteriale şi venoase (organice şi funcționale) de natură aterosclerotică, diabetică şi inflamatorie: - ischemie periferică acută; arterite; - sindromul de ischemie periferică cronică (endarterita obliterantă cu claudicație intermitentă, angiopatia diabetică etc.); - sindromul posttrombotic, ulcere trofice ale gambei, gangrenă, parestezii, acrocianoză etc.; - boala Raynaud, degerături. C. Insuficiența circulației oftalmice acută, subacută şi cronică, ischemie retiniană. D. Tulburări circulatorii ale urechii interne cu surditate.
Contraindicațiile	- infarct de miocard acut sau recent; - hemoragii masive (îndeosebi recente în creier şi retină); - sarcina; - ateroscleroza cerebrală şi coronariană avansată cu hipertensiune; - insuficiența hepatică sau renală; - hipersensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	- amețeli, cefalee; - greață, vomă, senzație de greutate în epigastru, diaree; - reacții alergice: erupții pruriginoase, urticărie; uneori – reacții anafilactoide sau anafilactice, inclusiv – edem angioneurotic, bronhospasm; - rar – aritmii cardiace, dureri anginoase, slăbiciune, hipotensiune, senzație de căldură; - creşte nivelul de transaminaze; - colestază intrahepatică, trombocitopenie, hemoragii.

ALCALOIZII DIN ERGOT

(ergotamina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina)

Parametrii	***Ergotamina hidrotartrat (ginecorn, femergina, ginergen etc.)***
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- posedă acțiune alfa-adrenolitică; - blochează recaptarea noradrenalinei în sinapsele noradrenergice; - manifestă acțiune directă asupra peretelui vascular; - este antagonist puternic al serotoninei.
Farmacodinamia	- provoacă vasoconstricție datorită acțiunii directe asupra mușchilor netezi ai vaselor; - intensifică peristaltismul intestinelor și potențează efectul neostigminei; - provoacă vasodilatație în rezistența vasculară crescută și vasoconstricție în rezistența vasculară joasă (acțiune dublă); - influențele ergotaminei depind de tonusul inițial al vaselor; - crește rezistența mai mult în artera carotidă externă și mai puțin în cea internă, ca urmare se înlătură pulsarea exagerată a vaselor arteriale din bazinul arterei carotide externe (fenomene caracteristice pentru accesul de migrenă); - provoacă venoconstricție (se realizează prin intermediul ionilor de calciu); - în doze terapeutice crește moderat presiunea arterială; - acționează sedativ asupra SNC; - micșorează metabolismul bazal, tahicardia în boala Basedow-Graves și de geneză simpatică; - stimulează musculatura uterină.
Farmacocinetica	- la administrare internă se absoarbe incomplet; - concentrația maximă în plasmă se determină peste 2 – 4 ore; - în timpul accesului de migrenă absorbția preparatului din tubul digestiv se încetinește; - cafeina accelerează absorbția ergotaminei și îi amplifică efectul în migrenă; - la utilizarea preparatului în supozitoare rectale, absorbția este aceeași ca și la întrebuințarea perorală, însă nivelul maxim în plasmă se atinge mai repede – peste o oră; - după injectarea i/m preparatul se absoarbe mai repede, iar concentrația maximă se atinge peste 30 min.; - nivelul maxim al ergotaminei în plasmă depinde de calea de administrare: după o doză de 2mg el constituie 0,36 μg /l la introducerea perorală și 0,42 μg /l – după cea rectală; injectarea i/m a unei doze de 0,5 mg creează o concentrație de 1,94 μg /l; - metabolismul ergotaminei este puțin studiat; - până la 4% din doză se elimină în stare neschimbată; - perioada de înjumătățire a fazei de distribuție constituie 2-3 ore, iar perioada de eliminare oscilează între 20 și 30 ore; - la administrarea i/v efectul survine peste 15 – 45 min. și durează aproximativ 2 ore, iar perorală – peste 5 ore; - peste 24 – 48 ore după o doză unică apare un al doilea vârf al concentrației în sânge.
Indicațiile	- distonii neurovegetative; - metroragii hipo - și atonice postpartum; - preîntâmpinarea și jugularea acceselor de migrenă;
Regimul de dozare	<u>Migrena.</u> Efectul pozitiv al preparatului se atinge în acele cazuri, când el se indică îndată după primele manifestări ale accesului. Ergotamina se administrează intern câte 15-20 picături soluție 0,1%, intramuscular – 0,5 -1ml soluție 0,05% sau sublingual câte 2 – 4 mg, iar apoi câte 2 – 3mg peste fiecare 2 – 3 ore până la diminuarea durerii, dar nu mai mult de 8 mg/zi. Preparatul poate fi întrebuințat în supozitoare rectale câte 2 – 4mg. Dacă după prima administrare a ergotaminei durerea nu diminuează, dar crește și devine insuportabilă, atunci preparatul se introduce i/m 0,5-1ml soluție 0,05% sau i/v 0,5ml soluție 0,05%. Pentru jugularea accesului sunt folosite, de asemenea, comprimate combinate, ce conțin 1 mg ergotamină și 125 mg cafeină (cofetamină). În cazul dat, concomitent cu acțiunea farmacologică similară, are loc accelerarea absorbției ergotaminei, datorită formării unor complexe mai lipofile. Este justificată indicarea combinată a ergotaminei cu analgezicele antipiretice. Ultimele, fiind antagoniste ale prostaglandinelor și chininelor, împiedică vasodilatația.

1	2
Reacțiile adverse	- greață, vomă, diaree; - parestezii, convulsii; - claudicație intermitentă (la utilizarea îndelungată); - dureri în regiunea cordului, accentuarea anginei pectorale, creşterea PA; - tahicardie tranzitorie; - edeme.
Contraindi-cațiile	- <u>relative</u>: hipertensiunea arterială; angina pectorală; - aterosclezoza; - spasmul arterelor periferice; - dereglările funcției ficatului şi rinichilor; - stările septice; - sarcina; - hipersensibilitatea la preparat; - <u>absolute</u>: infarctul miocardic.
Interacțiuni	- amfetamina, efedrina şi epinefrina cresc intens tensiunea arterială la asocierea cu ergotamina; - alcoolul şi tutunul scad efectele ergotaminei şi accentuează cefaleea; - efectele adverse ale ergotaminei sunt potențate prin dopamină (gangrenă).

ALFA-ADRENOLITICELE

Parametrii	***Nicergolina (sermion, nicelin)***	
1	**2**	
Mecanismul de acțiune	- blochează alfa-1 şi alfa-2 adrenoreceptorii pereților vasculari; - posedă efect relaxant vascular direct musculotrop; - probabil, stimulează adenilatciclaza şi inhibă fosfodiesteraza.	
Farmacodina-mia	- micşorează tonusul arterelor cerebrale şi periferice; - reduce rezistența cerebrovasculară şi măreşte fluxul sanguin, îndeosebi în zona ischemică; - inhibă agrerarea plachetară şi împiedică formarea trombusului; - ameliorează microcirculația; - amplifică potențialul energetic al creierului; - intensifică captarea glucozei şi oxigenului de către țesuturile nervoase, transformarea adenilaților în nucleotide macroergice; - îmbunătățeşte funcția membranelor celulare, influențează pozitiv metabolismul hidro-electrolitic şi creşte nivelul de AMPc; - restabileşte activitatea ATP-azică a neuronilor, intensifică procesele de metilare şi sinteză a ADN-ului, ce contribuie la îmbunătățirea memoriei şi proceselor de însuşire; - creşte fluxul sanguin în membrele superioare şi inferioare; - la pacienții cu hipertensiune arterială o poate micşora.	
Farmacocine-tica	- administrată enteral sau parenteral se absoarbe repede şi se găseşte, în concentrații mai mari, în ficat şi rinichi; - se metabolizează în ficat prin demetilare şi ruperea legăturii esterice; - produsele de hidroliză glucuronoconjugate se elimină prin urină.	
Indicațiile	- insuficiența circulatorie cerebrală şi /sau periferică acută şi cronică; - ictusul ischemic acut şi subacut; - ischemia tranzitorie; - encefalopatia discirculatorie; - ateroscleroza cerebrală; - hipoacuzia şi zgomotul în urechi la vârstnici; - migrena; - tromboza şi embolia vaselor cerebrale, tromboza venelor retinei;	- endarterita obliterantă; - sindromul Raynaud; - hipertensiunea arterială şi crizele hipertensive (ca adjuvant); - retinopatia diabetică; - obturarea arterelor retiniene; - dereglarea senilă a maculei; - edemul ischemic al pupilei nervului optic.

1	2
Regimul de dozare	- se indică intern, i/m, i/v şi i/a. Intraarterial se administrează câte 4 mg în 10 ml ser fiziologic timp de 2 min. Intramuscular se recomandă câte 2 – 4 mg de 2 ori /zi. În celelalte cazuri se indică intern câte 5 – 10mg 3ori/zi între mese, iar în caz de necesitate doza se poate creşte până la 60mg în 24 ore; - în stările acute a ictusului cerebral preparatul se administrează i/v câte 4 – 8mg de 2-3 ori /zi, diluat, în prealabil, în 20 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau în perfuzie 4 – 8mg în 100ml ser fiziologic sau soluție 5% glucoză de câteva ori pe zi. În caz de decompensare a insuficienței cerebrovasculare cronice tratamentul se începe cu administrarea preparatului i/v sau i/m, iar peste 2 săptămâni se indică intern.
Reacțiile adverse	<u>Din partea sistemului cardio-vascular:</u> - amețeli (uneori), senzație de căldură şi bufeuri; - hipotensiune neîndelungată; - vasodilatație cutanată. <u>Din partea SNC:</u> - somnolență sau insomnie. <u>Tulburări digestive:</u> - anorexie, dureri în regiunea epigastrică; - vomă, colice gastrice.
Contraindicațiile	- hipersensibilitate la preparat; - hipotensiune arterială; - hemoragii acute.
Precauțiile	- sarcina; - după administrarea parenterală pacientul trebuie câteva minute să se afle în poziție orizontală; - la administrare parenterală e posibilă hipotensiune ortostatică (în primele zile a tratamentului).
Interacțiunile	- nicergolina intensifică efectul antihipertensivelor.

BETA-ADRENOMIMETICELE (izoxuprina, bametanul, bufenina)

Parametrii	*Izoxuprina*
Mecanismul de acțiune	- relaxarea directă a musculaturii netede vasculare; - stimularea beta-2 adrenoreceptorilor (mai puțin).
Farmacodinamia	- ameliorează circulația periferică şi cerebrală; - posedă efecte inotrop şi cronotrop pozitive; - manifestă acțiune tocolitică; - posedă efect bronhodilatator (slab pronunțat).
Indicațiile	- deregrări ale circulației periferice: angiopatia diabetică, endarterita obliterantă, boala şi sindromul Raynaud, spasme vasculare etc.; - insuficiența cerebrală cronică de geneză aterosclerotică; - afecțiuni vasculare retiniene: ateroscleroza arterelor retiniene etc.; evitarea naşterii premature.
Regimul de dozare	- ca vasodilatator se administrează oral câte 20mg de 3-4 ori /zi. Durata curei 2-3 luni. Se poate injecta şi intramuscular câte 10 mg de 3 ori /zi. În cazurile grave poate fi folosită prin perfuzie i/v a câte 20 mg, dizolvate în 100 ml soluție 5% glucoză, de 2 ori /zi.
Contraindicațiile	- hemoragii recente; - hipotensiune arterială; - angină pectorală; - hipertireoidoză.
Precauțiile	- în timpul sarcinii se indică când efectul pozitiv depăşeşte posibilul risc la mamă şi făt; - nu se va asocia cu glicozidele cardiace din cauza riscului de aritmii severe.
Reacțiile adverse	- tahicardie, aritmii, hipotensiune arterială; - amețeli, bufeuri de căldură; - dureri anginoase; - nelinişte, tremor; - greață, vomă; - erupții cutanate.

ANTISEROTONINICELE (cinarizină, naftidrofuril)

Parametrii	***Cinarizina (stugeron, vertizin, cinazină etc.)***
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- blochează canalele lente ale calciului; - posedă efecte: serotoninolitic, antihistaminic, colinolitic şi miotrop.
Farmacodinamia	- reduce reacția vasoconstrictoare, produse de epinefrină, norepinefrină, bradikinină, angiotensină şi serotonină; - creşte fluxul cerebral, periferic şi coronarian; - are o afinitate mai mare față de vasele cerebrale; - micşorează influxul calciului în eritrocite, ca urmare ultimele mai uşor se deformează şi circulă mai uşor prin capilare cu menținerea fluidității sângelui; - creşte oxigenarea țesuturilor; - facilitează asimilarea glucozei; - inhibă reacțiile vestibulare patologice.
Farmacocinetica	- se absoarbe bine din tubul digestiv; - aproximativ 90% se cuplează cu proteinele; - concentrația maximă se realizează peste 1 – 3 ore; - se metabolizează complet în organism; - perioada de înjumătățire constituie 4 ore; - se elimină sub formă de metaboliți: 1/3 prin urină şi 2/3 prin scaun.
Indicațiile	- insuficiență cerebrovasculară cronică; - ictus ischemic; - sechelele ictusului hemoragic şi traumei cerebrale; - tulburări cerebrovasculare (amețeli, cefalee de origine vasculară, dereglări de memorie, incapabilitatea de concentrare a atenției, iritabilitate, zgomot în urechi) - ca tratament de întreținere; - encefalopatie discirculatorie; - migrenă (profilaxia acceselor); - cinetoze (cu scop profilactic); - afecțiuni vestibulare (amețeli, zgomot în urechi, nistagm, greață, vomă de origine labirintică) ca terapie de întreținere; - dereglări ale circulației periferice (acrocianoză, endarterită obliterantă, angiopatie diabetică, claudicație intermitentă, boala Raynaud, ulcere trofice şi varicoase, parestezii, spasme vasculare nocturne ale membrelor etc.).
Regimul de dozare	- se administrează intern, după masă, cu creşterea treptată a dozei până la cea optimală. Doza maximă pentru 24 ore este de 225 mg; - în afecțiunile cerebrovasculare şi vestibulare se indică câte 25mg de 3 ori /zi sau 8 picături 3 ori /zi, iar formele prolongate (comprimate, capsule) – o dată în zi; - în dereglările circulației periferice se utilizează câte 50-75mg de 3 ori /zi; - în cinetoze la adulți se indică 1 comprimat (25mg) cu 30 min. înainte de călătorie, iar la necesitate, se repetă la fiecare 6 ore; - la copii doza trebuie să fie redusă în jumătate sau la vârsta de 5-7 ani – 15-20mg /zi; peste 7 ani – 30mg /zi; - durata curei constituie câteva luni.
Contraindicațiile	- hipersensibilitate la preparat.
Precauțiile	- pacienților cu boala Parkinson; - persoanelor ce necesită o atenție şi o reacție psiho-motorie adecvată (nu se recomandă); - utilizarea concomitentă a băuturilor alcoolice (se evită); - sarcina şi alăptarea (se indică numai dacă beneficiul cu mult depăşeşte riscul); - la persoanele ce necesită efectuarea unor probe cutanate de diagnostic (preparatul se suspendează cu 4 zile înainte) din cauza efectului antihistaminic.

1	2
Reacțiile adverse	A. <u>Tulburări digestive:</u> - dereglări dispeptice; uscăciunea gurii. B. <u>Din partea SNC:</u> - cefalee, somnolență; - la pacienții de vârsta înaintată la utilizarea îndelungată – dereglări extrapiramidale, depresie. C. <u>Diverse:</u> - creşterea în greutate; - sindrom lupoid; - sudorație; - erupții cutanate (foarte rar); - icter colestatic (rar); - lichen ruber plan.
Interacțiunile	- Potențarea reciprocă a efectelor în caz de asociere cu etanolul, antidepresivele şi alte deprimante ale SNC, antihipertensivele şi nootropele.

CLASIFIACAREA ANTIMIGRENOASELOR

GRUPA	***PREPARATELE***
Agoniştii serotoninergici	Sumatriptan
Analgezicele-antipiretice	Acidul acetilsalicilic Paracetamol Metamizol Ibuprofen etc.
Alcaloizii din Ergot	Ergotamină Dihidroergotamină
Metilxantinele	Cafeină
Preparatele antiserotoninergice	Ciproheptadină
Preparatele izotiouronice	Ravimig
Preparatele antiserotoninergice	Lizurid Divascan Ciproheptadină Metisergidă Sandomigran
ß-adrenoliticele	Propranolol Metoprolol Atenolol
Blocantele canalelor de calciu	Verapamil Nimodipină Flunarizină Cinarizină
A-2-adrenomimeticele centrale	Clonidină
Antidepresivele triciclice	Amitriptilină Protriptilină Doxepină
Preparatele combinate	Vazobral Cafergot

DERIVAȚII IZOTIOUREICI CU PROPRIETĂȚI ANTIMIGRENOASE

Parametrii	***Ravimig***
Componența	- reprezintă un derivat de dietilfosfat-S-etilizotiouroniu
Proprietăți farmacologice	- inhibă NO-sintetaza responsabilă de producerea oxidului nitric (NO) – substanță cu proprietăți vasodilatatoare importante; - constrictă selectiv arterele carotide fără a afecta fluxul sanguin cerebral; - efectul debutează peste 20-30 minute cu ameliorarea simptomelor în 0,5-1 oră.
Indicațiile şi regimul de dozare	- tratamentul acceselor de migrenă cu sau fără aură; - tratamentul acceselor de migrenă asociate perioadei menstruale la femei (algodismenoree); Preparatul se recomandă în cazul apariției primelor simptome în doza de 50 mg (1 comprimat filmat). La unele persoane pot fi necesare 100 mg. Comprimatele se beau întregi cu apă. A doua doză de ravimig se poate administra, dacă prima a ameliorat simptomele, iar acestea au revenit. Nu se recomandă mai mult de 100 mg/zi. Preparatul nu se utilizează repetat, dacă prima doză nu a ameliorat simptomele. Ravimig se poate administra doar peste 24 ore după ce s-au folosit preparate ce conțin ergotamină, dihidroergotamină sau triptani.
Contraindicațiile	- infarct miocardic, angină pectorală vasospastică (Prinzmetal), simptome de ischemie cardiacă; - afecțiuni vasculare periferice (boala Raynaud etc.); - accidente cerebrovasculare sau tranzitorii în antecedente; - hipertensiune arterială necontrolată (severă), feocromocitom, hipertiroidism şi alte stări hipertensive; - insuficiență hepatică gravă; - migrena bazilară şi hemiplegică; - administrarea concomitentă a derivaților din ergot (ergotaminei etc.) şi triptanilor; - utilizarea în ultimele 2 săptămâni a inhibitorilor MAO pentru tratamentul depresiei; - graviditate şi lactație; - la copii sub 18 ani; - vârstnici peste 65 ani.
Reacțile adverse	- senzație de constricție toracică; - dureri sau senzații de furnicături, căldură; - greutate sau presiune în orice parte a corpului; - creşterea tranzitorie a presiunii arteriale; - reacții alergice: erupții cutanate, urticarie, dispnee, edem angioneurotic; - oboseală sau somnolență, fatigabilitate, vertij; - bradicardie sau tahicardie, aritmii; - greață, vomă.

PREPARATELE UTILIZATE PENTRU JUGULAREA ACCESELOR DE MIGRENĂ

Preparatul	Regimul de dozare
Sumatriptan	Se administrează câte 6 mg (0,5 ml) subcutanat, la necesitate se poate repeta încă o doză în 24 ore, cu un interval nu mai mic de o oră. Intern se indică cîte 100 mg, la necesitate, până la 3 comprimate în 24 ore cu un interval de cel puțin 2 ore.
Ciproheptadină	Se foloseşte câte un comprimat (4 mg) sau o lingură de desert cu sirop (10 ml). Dacă efectul lipseşte, se repetă în aceleaşi doze peste 30 min., timp de 4-6 ore se recomandă nu mai mult de 8 mg.
Cafergot	Se indică pentru prima priză 2 comprimate, dacă peste 30 min. starea nu se ameliorează – încă un comprimat. Administrarea se face cu un interval de 30 min. pînă la 6 comprimate maxim. În caz de accese ulterioare, prima doză poate fi de 3 comprimate.
Ergotamină	Se administrează câte 15-20 picături soluție 0,1% sau 2 mg inițial, apoi câte 1 mg la fiecare 30 min. Până la cel mult 6 mg/zi. Sublingual câte 2-4 mg, apoi câte 2-3 mg fiecare 2-3 ore până la micşorarea cefaleei, dar nu mai mult de 8 mg/zi. Rectal se poate de administrat câte 2-4 mg. Dacă, după primele prize, cefaleea nu se atenuează sau creşte şi devine insuportabilă, preparatul se introduce intramuscular 0,5-1 ml sau intravenos 0,5 ml soluție 0,05%.
Dihidroergota-mină	Se utilizează intern cîte 15-20 pic. metansulfonat soluție 0,2%, subcutanat – câte 2-3 ml soluție 0,1%, intramuscular sau intravenos – cîte 0,5-1 mg, fără a depăşi 2 mg/zi şi 6 mg în săptămînă. Se administrează intern cîte 2,5-5 mg o dată/zi mezilat sau 10-30 pic. 3 ori/zi. În cazuri grave, se poate suplimenta 5 mg pe seară.
Dihidroergoto-xină	Se indică intern, sub formă de soluție sau mezilat, comprimate câte 1-1,5 mg 3 ori/zi, iar la necesitate se poate administra câte 4,5 mg o dată/zi. În cazuri grave, e posibilă utilizarea concomitentă per os şi parenteral (subcutanat, i/m, i/v perfuzie), în doze de 0,3-0,6 mg.
Propranolol	Se ingerează intern cîte 20-40 mg 2-3 ori pe zi până la 240 mg/zi.
Vazobral	Se indică câte 1-2 comprimate sau 1-2 pipete a 2-4 ml 2 ori/zi, dizolvând soluția într-o cantitate mică de apă, care se i-au în timpul mesei.
Lizurid	Se recomandă de început cu doza de 0,0125 mg/zi, în caz de suportare bună doza se creşte până la 0,025 mg de 2-3 ori/zi, timp de 3-6 luni. Efectul se dezvoltă peste 2-4 săptămîni.
Ciproheptadină	Se indică intern câte un comprimat (4 mg) sau o lingură de desert cu sirop de 1-3 ori/zi.
Divascan	Se administrează în doze medii de 1-3 comprimate (2,5 ml -7,5 mg) de 3 ori/zi, cu creşterea dozelor, la necesitate. Durată tratamentului – de la 6-8 săptămîni la 6 luni.
Flunarizină	Se indică primele 2 săptămâni câte 20 mg/zi, apoi doza se micşorează la 10 mg, iar la apariția reacțiilor adverse, aceasta poate constitui 5 mg.
Cinarizină	Se administrează câte un comprimat (25 mg) de 3 or/zi după masă, doza maximă constituind 225 mg.
Verapamil	Se ingerează câte 60 mg de 2 - 4 ori/zi.
Clonidină	Se utilizează câte 0,025 mg de 2 ori/zi, crescând la nevoie până la 0,1 mg de 2 ori/zi.
Amitriptilină	Doza inițială constituie 25 mg seara, timp de 1-2 sptămâni, care se poate creşte până la 100-200 mg/zi.
Metisergidă	Se începe câte 0,75 mg seara, care treptat se măreşte până la 4,5-6 mg/zi. La necesitate, doza poate fi crescută nu mai mult de 6,5 mg, iar în cazuri extreme – la 8 mg în 24ore. După atingerea efectului curativ, doza se reduce până la cea de inițiere 1,5-3 mg. Cura durează 3-4 luni – cu o întrerupere obligatorie de 3-4 sptămâni.
Acid acetilsalicilic	Se indică cîte 0,5 g de 2 ori pe săptămînă.
Ravimig	La apariția primelor simptome, se indică intern câte 1 comprimat de 50 mg. Dacă simptomele de migrenă revin se mai pot administra 50 mg. Nu se recomandă mai mult de 100 mg/zi.

PRINCIPIILE FARMACOTERAPIEI ICTUSULUI CEREBRAL

<table>
<tr><th>I. Susținerea hemodinamicii sistemice</th><th>II. Ameliorarea microcirculației în zona ischemică</th></tr>
<tr><td>Se rezolvă cu ajutorul remediilor vasopresoare şi cardiotonice, ținând cont de particularitățile circulației cerebrale (dilatarea vaselor la micşorarea presiunii arteriale). Norepinefrina, fenilefrina măresc tonusul vaselor cerebrale mai puțin decât al celor periferice, astfel ele măresc, dar nu reduc fluxul cerebral.</td><td rowspan="3">1. Combaterea edemului tisular, ce blochează microcirculația:
a) doze moderate de glucocorticoizi (30 – 40 mg), care stabilizează membrana şi micşorează permeabilitatea ei;
b) utilizarea cu prudență a diureticelor (furosemidului sau diureticelor osmotice – sorbitol, glicerină).

2. Ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui (micşorarea vâscozității, agregației):
a) dextran-40 – 400 ml şi mai mult;
b) pentoxifilină – 100-200 mg perfuzie intravenoasă;
c) vinpocetină – 30 mg intravenos în 3 prize.

3. Restabilirea şi ameliorarea circuitului venos:
a) intensificarea lucrului inimii, microcirculației şi înlăturarea edemului;
b) utilizarea pentoxifilinei şi vinpocetinei.</td></tr>
<tr><td><u>III. Majorarea rezistenței creierului la hipoxie</u>

Utilizarea antioxidanților – amtizol 100-150mg intravenos în ictus acut şi subacut.</td></tr>
<tr><td><u>IV. Terapie de reabilitare după 5 – 7 zile de terapie intensivă</u>
Se utilizează:
b) nootrope (piracetam, piritinol);
c) cerebrolizină (hidrolizat din țesut cerebral cu fixarea proteinelor).</td></tr>
</table>

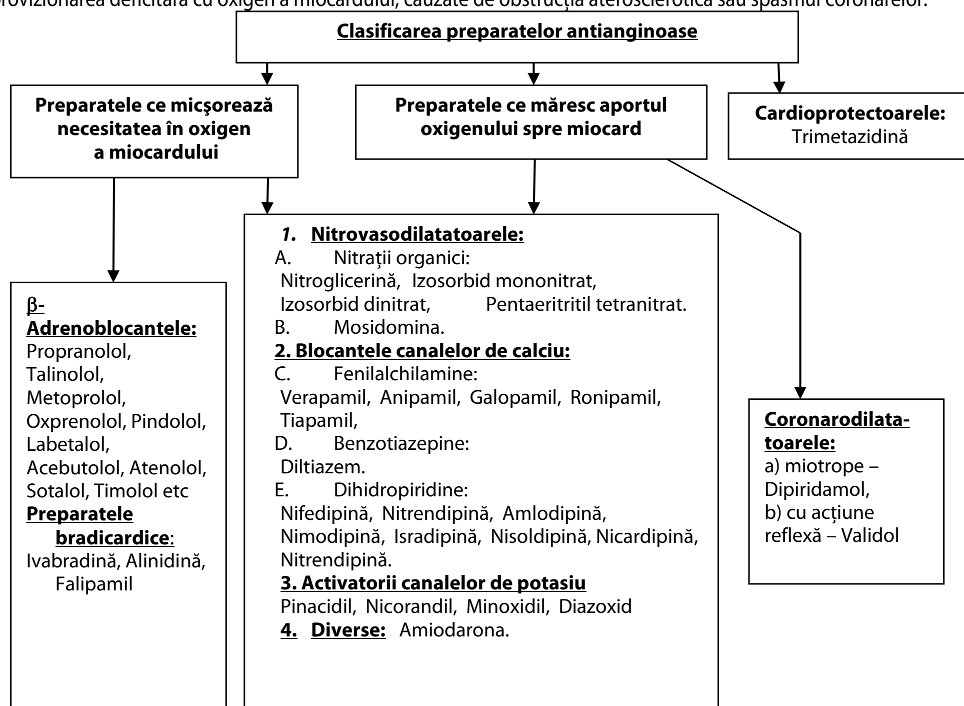
VASODILATATOARE CEREBRALE ŞI PERIFERICE

Denumirea internațională	Sinonime	Formele de livrare
Vincamină	Vincaminum, Devincan, Oxybral, Vindacar, Vincofor	Comprimate a 0,01 g Capsule retard a 0,03 g Sirop 60 ml (5ml – 0,01 g) Fiole a 2 ml (0,015 g)
Vinpocetină	Vinpocetinum, Cavinton	Comprimate a 0,005 g Fiole a 2 ml (1ml – 0,005 g)
Cinarizină	Cinnarizinum, Cerepar, Cinnacet, Dimitronal, Glanil, Midronal, Stugeron, Cinazin, Cinedil, Cinnabene	Comprimate a 0,025 şi 0,075 g Capsule forte a 0,075 g Flacoane, soluție pentru uz intern a 20 ml (1ml – 0, 075 g)
Flunarizină	Flunarezinum, Sibelium	Comprimate a 0,01 g
Nimodipină	Nimodipinum, Nimotop	Comprimate a 0,03 g Flacoane, soluție pentru infuzii (10 mg – 50 ml soluție alcoolică)
Nicergolină	Nicergolinum, Sermion, Nicerium	Comprimate a 0,005 şi 0,01g Fiole a 0,004 g (pulbere inj.); Flacoane a 0,3g
Pentoxifilină	Pentoxiphyllinum, Elorgan, Oxpentiphylline, Pentomer, Pentamon, Pentilin, Trental, Torental, Pentolaxal	Comprimate a 0,1 şi 0,4 g Comprimate retard a 0,4 şi 0,6g Dragee a 0,1 g Fiole a 5 ml (0,1 g)
Teofedrină	Theophedrinum, Theotard	Capsule retard a 0,2; 0,35 şi 0,5g Comprimate combinate
Dipiridamol	Dipyridamolum, Curantyl, Persantin, Anginal, Apricor, Cardioflux, Corosan, Dilcor, Stenocardil etc.	Dragee şi comprimate a 0,025 g Comprimate a 0,025 şi 0,075 g Fiole a 2 ml soluție 0,5%
Benciclan	Bencyclanum, Halidor	Comprimate a 0,05 şi 0,1g Fiole a 2 ml (50 mg)
Izoxuprină	Izoxuprinum, Duvadilan	Comprimate a 0,02 g Fiole a 2 ml (1ml – 5 mg)

PREPARATELE ANTIANGINOASE

Definiție:

Medicația antianginoasă include medicamentele care pot combate dezechilibrul dintre necesitatea în oxigen şi aprovizionarea deficitară cu oxigen a miocardului, cauzate de obstrucția aterosclerotică sau spasmul coronarelor.

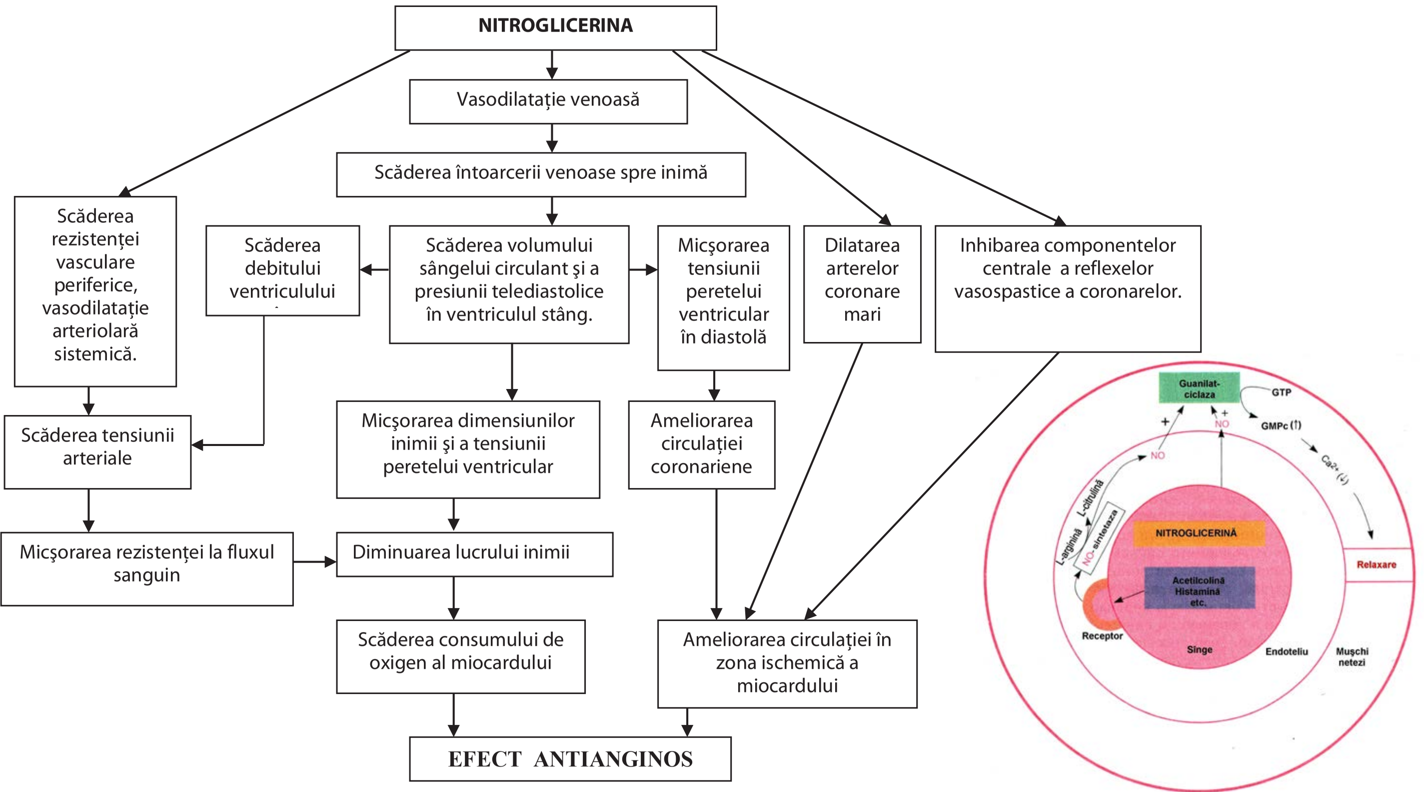


PROPRIETĂȚILE FARMACOCINETICE ALE UNOR NITRAȚI

Denumirea preparatului / Parametrii farmacocinetici	Gliceril trinitrat (nitroglicerină)	Izosorbid dinitrat	Izosorbid mononitrat
Biodisponibilitatea	40% (sublingual); < 1% (oral); 72% (topic, prin piele)	30-59% (sublingual); 22% - (oral)	93-100 %
Legarea de proteinele plasmatice	60%		< 4%
Biotransformarea	În ficat, intens. Metabolizare la I pasaj hepatic	În ficat, intens. Metabolizare la I pasaj hepatic	În ficat, intens
Timpul de înjumătățire	1-4 min.	60 min. (sublingual); 4 ore (oral)	1,9-5 ore

PARTICULARITĂȚILE MECANISMULUI DE ACȚIUNE ANTIANGINOASĂ A NITROGLICERINEI

(după D.A.Harchevici)



Mecanismul de acțiune al substanțelor donatoare de NO şi al unor vasodilatatoare ce stimulează receptorii endoteliului. (+) – acțiune stimulatoare; (↑) – se măreşte; (↓) – scade.

CARACTERISTICA EFECTULUI ANTIANGINOS LA ADMINISTRAREA NITROGLICERINEI

Forma medicamentoasă	Efectul antianginos			Particularitățile efectului antianginos
	Începutul efectului	Instalarea efectului maxim	Durata efectului	
Comprimate sublinguale şi soluție alcoolică	1 – 3 min.	2 – 10 min.	15 – 30 min.	Eficacitate operantă în majoritatea cazurilor de angină pectorală de intensitate uşoară sau moderată.
Aerosol	30 – 60 sec.		15 – 30 min.	Efectul survine mai repede ca la comprimate.
Comprimate, capsule de tip retard : mite(2,6–2,9mg), forte (6,5mg) (administrare enterală).			30 min.	Efect slab, din cauza metabolizării întregii doze.
	20 – 45 min.	45 – 120 min.	2 – 6 ore.	Efectul este de intensitate medie.
Pelicule	1,5 min.		3 – 5 ore	Efectul este mai marcat şi mai stabil ca la formele de tip retard şi ca la emplastre.
Comprimate bucale	3 min.		3 – 5 ore	Efectul este indentic cu cel obținut la utilizarea peliculelor.
Soluții pentru administrare i/v	2 – 5 min.	pe tot parcursul perfuziei.	2 – 5 min. după suspenda-rea perfuziei.	Efectul dispare repede după terminarea infuziei.
Emplastre	0,5 – 3 ore	3,8 ore	până la 24 ore	Efectul maxim este mai mic ca la administrarea sublinguală.
Unguent	15 – 60 min.	30 – 120 min.	3 – 4 ore	Intensitatea efectului este inegală, este dependentă de locul aplicării.

INDICAȚIILE NITRAȚILOR ÎN FUNCȚIE DE PREPARAT ŞI FORMA FARMACEUTICĂ

Denumirea preparatului	Forma farmaceutică, calea de administrare	Indicațiile pentru administrare					
		a	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**
Nitroglicerină	Comprimate sublinguale, aerosol	+	+			+	+
	Comprimate, pelicule bucale	+	+	+			
	Comprimate, capsule de tip retard, administrate intern			+			
	Soluție pentru administrare parenterală			+	+	+	+
	Formele transdermale – emplastre, discuri aplicate pe piele			+		+	+
	Unguent			+		+	+
Izosorbid dinitrat	Comprimate administrate sublingual, aerosol	+	+	+		+	+
	Comprimate, capsule obişnuite, administrate intern			+		+	+
	Comprimate masticabile	+	+	+		+	+
	Comprimate, capsule de tip retard			+			
	Soluție pentru administrare parenterală			+		+	+
	Formele transdermale - emplastre, unguent			+			
Izosorbid mononitrat	Comprimate obişnuite administrate intern			+			
	Comprimate, capsule de tip retard administrate intern			+			+
Pentaeritril tetranitrat	Comprimate obişnuite administrate intern			+		+	+
	Comprimate, capsule de tip retard administrate intern			+			

Notă:

a. Jugularea acceselor de angină pectorală.
b. Profilaxia acceselor de angină pectorală.
c. Tratamentul anginei pectorale.
d. Tratamentul hipertensiunii arteriale, hipotensiunea dirijată.
e. Tratamentul infarctului acut de miocard.
f. Tratamentul insuficienței cardiace cronice.

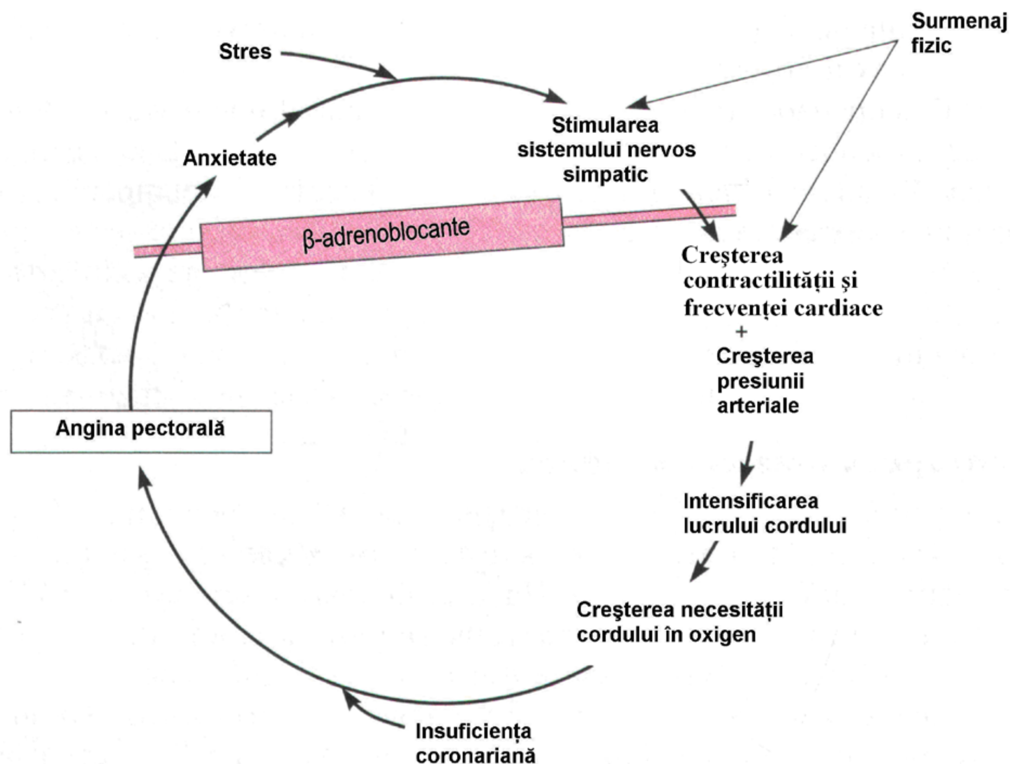
CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE NITRAȚILOR

Contraindicațiile	- intoleranța preparatului din cauza sensibilității mărite la preparat, alergie la nitrați; - hipotensiune arterială marcată, colaps; - infarct miocardic cu hipotensiune arterială, colaps; - hemoragie, traume craniene; - tensiune intracraniană mărită; - ischemie cerebrală (pentru administrarea i/v); - anemie gravă; - tamponada cordului (pentru administrarea i/v); - edem pulmonar toxic; - hipotensiune arterială posturală (PAS < 100 mm Hg, PAD < 60 mm Hg); - stenoză aortală marcată; - glaucom cu unghi inchis. - cardiopatie hipertrofică (cu precauție).
Reacțiile adverse	**Precoce -** sunt cauzate de efectul vasodilatator al nitraților şi se manifestă prin: - cefalee, slăbiciune; - congestia pielii (mai des în jumătatea superioară a corpului); - bufeuri de căldură, amețeli, grețuri;. - palpitații, tahicardie; Reacțiile adverse precoce sunt mai marcate la primele administrări şi cedează la utilizarea repetată. Cefaleea: - în cazul primei administrări, apare la majoritatea pacienților, uneori fiind marcată; - la administrarea permanentă, ca regulă, ea dispare sau diminuiază esențial; - la unii pacienți (mai frecvent, cu traume cerebrale în antecedente, la hipotonici) cefaleea se menține intensă şi la administrare sistematică; - intensitatea cefaleei poate varia în funcție de forma farmaceutică a preparatelor. Astfel, la administrarea izosorbid mononitratului (forma retardată), ea are o intensitate mai mică. Dozele mari de nitrați pot provoca: - hipotensiune arterială cu caracter ortostatic, → o reacție simpatică compensatorie → tahicardie şi ↑ contractilității miocardului, ↑ necesității în oxigen. **Tardive.** La utilizarea de durată se pot constata: **Toleranță:** - ↓ duratei şi intensității efectului → necesitatea ↑ dozelor pentru atingerea efectului antianginos; - inițial, ↓ efectului poate fi cauzată de activarea mecanismelor compensatorii la vasodilatație (activarea sistemului simpato-catecolaminergic, sistemului renină-angiotensină-aldosteron); - ulterior, se produce epuizarea grupărilor sulhidril →↓ formarea metabolică de NO şi tionitriți; - toleranța metabolică nu se dezvoltă la nitrovasodilatatoarele care nu sunt tioldependente – molsidomina, nitroprusiatul de sodiu; - se poate evita, prin administrarea intermitentă a nitraților sub formă retardată, care să asigure protecție antiischemică pe parcursul a 12 ore, celelalte 12 ore – organismul fiind liber de medicament; - în caz când apare fenomenul rebound (de ricoşet, de suspendare) în perioada fără nitrați, este necesară asocierea unui preparat antianginos din altă grupă farmacologică. **Methemoglobinemie:** - apare la administrarea preparatelor în doze foarte mari (de zeci de ori mai mari ca cele terapeutice uzuale).

PREPARATELE FARMACEUTICE, CALEA DE ADMINISTRARE, DOZA, DEBUTUL ŞI DURATA EFECTULUI PENTRU PRINCIPALII NITRAȚI ORGANICI *(după V.Stroescu)*

Medicamentul şi calea de administrare	Forma farmaceutică	Doza pentru o priză	Debutul efectului	Durata efectului
Nitroglicerina				
mucoasa bucală	tablete, spray, soluție oficinală (sublingual) tablete bucale	0,3-0,6 mg 1-6 mg	2-5 min. 2-5 min.	0,5-1 oră 3-6 ore
oral (intern)	comprimate retard, capsule retard	2,5-9 mg	30-45 min.	6-8 ore
topic (piele)	unguent 2% plasture retard	10-40 mg 5-10 mg	20-60 min. 1-2 ore	3-6 ore 10-12ore
intravenos	soluție	12,5-50 μg/min	imediat	scurt
Izosorbid dinitrat				
mucoasa bucală	tablete,spray (sublingual) tablete (bucale)	2,5-15 mg 2,5-6 mg	5-10 min. 5-10 min.	1-2 ore 4-5 ore
oral (intern)	comprimate comprimate retard, capsule retard	5-60 mg 20-80 mg	15-30 min. 30-60 min.	2-8 ore 8-12 ore
topic (piele)	unguent 10% spray	50-300 mg 30-60 mg	30-60 min. 30-60 min.	12-24 ore? 12-24 ore?
intravenos	soluție	33-166 μg/min	imediat	relativ scurt
Izosorbid-5-mononitrat oral (intern)	comprimate comprimate retard	20-40 mg 40-60 mg	30 min. 30-60 min.	6-10 ore 8-10 ore
Pentaeritril tetranitrat oral (intern)	comprimate comprimate retard	10-40 mg 30-80 mg	30 min. lent	3-6 ore 6-10 ore

MECANISMUL ACȚIUNII ANTIANGINOASE A BETA-ADRENOBLOCANTELOR

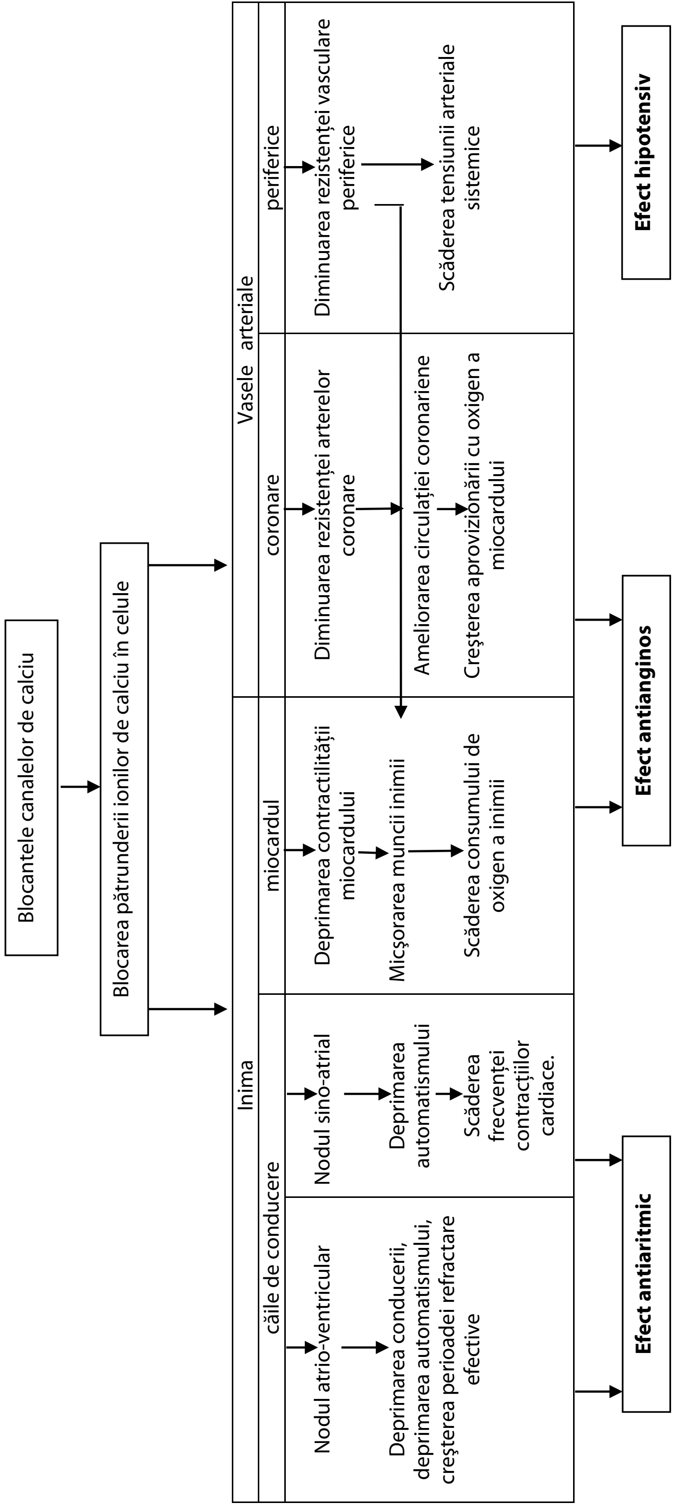


Indicațiile beta-blocantelor ca atianginoase.

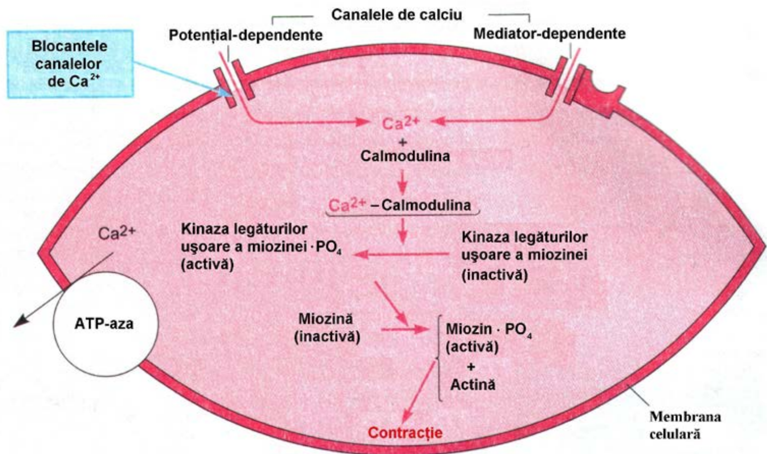
Indicațiile	- angina pectorală (stabilă, instabilă, cu exepția celei vasospastice); - infarctul miocardic; - cardiopatia ischemică cu tulburări de ritm (tahiaritmii, extrasistolii); - ischemia silențioasă; - insuficiența cardiacă de origine ischemică; - profilaxia morții subite coronariene.

PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINETICE ALE UNOR BLOCANTE β-ADRENERGICE

Parametrii farmcocinetici / Denumirea preparatului	Tipul receptorilor blocați	Absorbția după administrarea orală (%)	Biodisponibilitatea (% din doză)	Legarea de proteinele plasmatice	Biotransformarea	Timpul de înjumătățire (ore)	Timpul instalării efectului maxim (o doză unică)	Eliminarea. (În paranteze - % eliminării sub formă neschimbată)
Acebutolol	β_1	70% (metabolizare la I pasaj hepatic)	37	26%	În ficat (se formează un metabolit activ-diacetolol)	3 – 4 ore 8 – 13 ore (diacetololului)	2,5 ore 3,5 ore (diacetolol)	prin rinichi – (30 – 40%), prin bilă/fecale – (50 – 60%).
Atenolol	β_1	50 – 60%	56	6 – 16%	În ficat (minimală)	6 – 7 ore, în insuficiență renală – 27 ore şi mai ↑	2 – 4 ore	prin rinichi (85 – 100%).
Labetalol	β_1 β_2	100%(metabolizare la I pasaj hepatic)	18	50%	În ficat	5 – 6 ore (oral), 5,5 ore (i/v)	2 – 4 ore (oral), 20 min. (i/v)	prin rinichi (< 5%), prin bilă / fecale.
Metoprolol	β_1	95% (metabolizare la I pasaj hepatic)	38	12%	În ficat	3 – 4 ore	1 – 2 ore (oral), 20 min. (i/v)	prin rinichi (3 – 10).
Nadolol	β_1 β_2	30%	34	20%	Nu	16-20 ore, în insuficiență renală – crește,	4 ore	prin rinichi (70%).
Oxprenolol	β_1 β_2	90%(metabolizare la I pasaj hepatic)	30	80%	În ficat	1,5 – 2 ore		prin rinichi (< 5%).
Pindolol	β_1 β_2	90 – 100%	75	40 – 51%	În ficat	3 – 4 ore, crește în insuf. hepatică, renală	1 – 2 ore	prin rinichi (50%).
Propranolol	β_1 β_2	90% (metabolizare la I pasaj hepatic)	26	87 – 93%	În ficat	3 – 5 ore	1 - 1,5 ore	prin rinichi (< 1%).
Sotalol	β_1 β_2	>80%	90 – 100	0 (nu)	În ficat	12 ore, în insuficiență renală-crește	2 – 3 ore	prin rinichi (75%).
Timolol	β_1 β_2	90%(metabolizare la I pasaj hepatic)	50	60%	În ficat	4 ore	1 – 2 ore	prin rinichi (15%), cu masele fecale.


ACȚIUNEA BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU DE TIPUL –L ASUPRA SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR
(după D.A.Harchevici)
Blocantele canalelor de calciu
Blocarea pătrunderii ionilor de calciu în celule
Inima
căile de conducere
Nodul atrio-ventricular
Deprimarea conducerii, deprimarea automatismului, creşterea perioadei refractare efective
Nodul sino-atrial
Deprimarea automatismului
Scăderea frecvenței contracțiilor cardiace.
miocardul
Deprimarea contractilității miocardului
Micşorarea muncii inimii
Scăderea consumului de oxigen a inimii
Vasele arteriale
coronare
Diminuarea rezistenței arterelor coronare
Ameliorarea circulației coronariene
Creşterea aprovizionării cu oxigen a miocardului
periferice
Diminuarea rezistenței vasculare periferice
Scăderea tensiunii arteriale sistemice
Efect antiaritmic
Efect antianginos
Efect hipotensiv

LOCUL DE ACȚIUNE AL BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU ÎN MUŞCHII NETEZI AI ARTERELOR



CLASIFICAREA BLOCANTELOR DE CALCIU DUPĂ GENERAȚII
(T. Toko-Oka, W. G. Nayer, 1995, cu modificări)

Generația I	Generația II			Generația III
	IIa	IIb		
Fenilalchilamine Verapamil	Verapamil SR Verapamil GITS			
Benzotiazepine Diltiazem	Diltiazem SR			
Dihidropiridine Nifedipină	Nifedipină SR/GITS Felodipină ER Nicardipină SR	Benididipină, Felodipină, Nimodipină, Nicardipină, Nisoldipină,.	Isradipină, Nitrendipină, Manidipină, Nilvadipină	Amlodipină Lacidipină

PARTICULARITĂȚILE FARMACODINAMICE ALE BLOCANTELOR CANALELOR CALCIULUI CA ANTIANGINOASE

Parametrii	*Particularitățile farmacodinamice*
Efectul antianginos	**Fenilalchilaminele:** Acțiunea principală este determinată de: - ↓ contractilitatea miocardului şi frecvența contracțiilor cardiace → ↓ necesitatea miocardului în oxigen. Acțiunea secundară este determinată de: - dilatarea arterelor sistemice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea miocardului în oxigen; - dilatarea coronarelor cu ameliorarea fluxului coronarian → ↑ aprovizionarea cu oxigen a miocardului, îndeosebi a zonelor ischemice. **Benzotiazepinele:** efectul se bazează în măsură egală pe: - ↓ contractilitatea miocardului şi frecvența contracțiilor cardiace → ↓ necesitatea miocardului în oxigen - dilatarea arterelor → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea miocardului în oxigen - ameliorarea fluxului coronarian →↑ aprovizionarea cu oxigen a miocardului, îndeosebi a zonelor ischemice. **Dihidropiridinele:** acțiunea antianginoasă se bazează în principal pe: - dilatarea arterelor → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea miocardului în oxigen - ameliorarea fluxului coronarian →↑ aprovizionarea cu oxigen a miocardului, îndeosebi a zonelor ischemice. După influența asupra cordului blocantele canalelor calciului se plasează: fenilalchilaminele > benzotiazepinele > dihidropiridinele După influența asupra arterelor, blocantele canalelor calciului se plasează: dihidropiridinele > benzotiazepinele > fenilalchilaminele.
Alte efecte farmacodinamice	- antihipertensiv (hipotensiv); - cardioprotector, nefroprotector; - antiaritmic; - antiaterogen; - antiagregant; - bronhodilatator. Efectul antiaterogen, util la bolnavii cu cardiopatie ischemică, este determinat de: - împiedicarea acumulării calciului şi a lipidelor în peretele arterial, - inhibarea migrării şi proliferării miocitelor în intimă, - diminuarea sintezei colagenului, - inhibarea formării peroxizilor din lipide, - reducerea adeziunii monocitelor şi agregării plachetare. Efectul cardioprotector este cauzat de: - ↓ postsarcinii şi supraîncărcării cardiomiocitelor cu calciu, - datorită acțiunii antihipertensive – contribuie la regresarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng. Efectul antihipertensiv şi antiaritmic – vezi temele respective.

PROPRIETĂȚILE FARMACOCINETICE ALE UNOR BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

Parametrii farmacocinetici / Denumirea preparatului		Amlodipină	Nifedipină	Nicardipină	Nitrendipină	Bepridil	Diltiazem	Verapamil
Absorbția după administrarea orală		lentă, dar aproape completă	rapidă şi completă	completă		rapidă şi completă	aproape completă	aproape completă
Biodisponibilitatea la administrare orală (%)		65 – 90%	45 – 70%	35%	10 – 30%	60%	40 – 65%	20 – 35%
Legarea de proteinele plasmatice		> 90%	> 90%	95%	98%	> 99%	70 – 80%	90%
Biotransformarea, metaboliții activi		metabolizare încetinită, dar însemnată	metabolizare intensă şi rapidă	metabolizare intensă şi rapidă	metabolizare intensă şi rapidă	metabolizare intensă şi rapidă, formează 17 metaboliți (unul-activ)	metabolizare intensă şi rapidă, formează un metabolit activ caronarodilatant	metabolizare intensă şi rapidă, formează un metabolit activ antihipertensiv
Timpul de înjumătățire în plasmă (ore)		30 – 50 ore	4 ore	2 – 4 ore	5 – 12 ore	24 – 40 ore	3 – 4 ore	6 ore
Evoluția efectului	Debutul (calea de adm.)	1 oră (oral)	< 3min (i/v) 5min (sublingual) 20min (oral)	20 min/oral	4 ore (oral)	60 min (oral)	< 3min (i/v) > 30 min (oral)	< 1,5 min (i/v) 30 min (oral)
	Durata (calea de adm.)	> 24 ore (oral)	6 – 8 ore (oral)	8 ore	15 – 24 ore	24 ore	6 – 8 ore	6 – 8 ore (oral)
Eliminarea		prin rinichi – 59 – 6 2% (5%-neschimbată), prin bilă/ fecale – 20 – 25%.	prin rinichi – 80% (metaboliți), prin bilă/fecale – 20% (metaboliți)	prin rinichi – 60% (1% - neschimbată), prin bilă/ fecale- 35%.		prin rinichi – 70% (metaboliți), prin bilă/fecale – 22% (metaboliți).	prin rinichi şi bilă (2 – 4% -neschimbat).	prin rinichi-70% (metaboliți), 3-4% -(neschimbat), prin bilă/fecale – 9 – 16%.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU

Preparatul medicamentos	*Doza medie în 24 ore (mg)/rata administrării*	*Biodisponibilitatea (%)*	*Legarea cu proteinele plasmatice (%)*	*T_{max} (efectul maxim) (ore)*	*$T_{1/2}$ (ore)*	*Eliminarea (%)*
<u>*Fenilalchilamine*</u> Verapamil Verapamil SR	240 – 360/3 120–300/1-2	10 – 30 5 – 9	84 – 93	1 – 2	3 – 7 5 – 7	rinichi –100
<u>*Benzotiazepine*</u> Diltiazem Diltiazem SR	240 – 360/3 180–360/1-2	30 – 44	80 – 86	1 – 2 3 – 5	3– 4,5 5 – 8	rinichi –100
<u>*Dihidropiridine*</u> Amlodipină	5 – 10/1	65 – 80	99	6 – 12	36	rinichi –100
Isradipină	10 – 22,5/2 – 3	15 – 24	95	1,5 – 2	7 – 8	rinichi 60-65
Isradipină SR	5 – 10/1-2			5 – 7	5 – 8	TGI 25– 30
Lacidipină	2 – 4/1	10	95	2,5	13 – 19	rinichi – 30 TGI – 70
Nicardipină	60 – 120/3	7 – 30	>95	1	4 – 5	rinichi – 60 TGI – 35
Nimodipină	240/4	12	>95	1 – 2	8 – 9	rinichi – 50 TGI – 30
Nisoldipină	10 – 20/2	4 – 8	99	1 – 2	8 – 12	
Nitrendipină	10 – 20/1-2	15 – 25	98	2	8	rinichi – 60 TGI – 30
Nifedipină	30 – 80/3-4	32 – 57	92 – 98	0,5 – 1	2	rinichi –100
Nifedipină SR	40 – 80/2			3 – 6	4 – 5	
Nifedipină GITS	30 – 90/1					
Felodipină	10 – 20/2-3	15 - 22	99	2 – 3	10	rinichi – 70
Felodipină ER	5 – 10/1-2			2 – 8	15	TGI – 10

Notă: TGI – tractul gastro-intestinal

PARTICULARITĂȚILE FARMACEUTICE A FORMELOR MEDICAMENTOASE NOI (DE TIP RETARD) A PREPARATELOR DIN I-MA GENERAȚIE

Denumirea preparatului	*Forma medicamentoasă de tip retard*	*Caracteristica formei medicamentoase*
Verapamil (SR) Diltiazem (SR) Nifedipină (SR)	Comprimate de tip retard (slow-release – SR, sustained-release – SR, extained-release – ER)	Microcapsulare stratificată. Durată acțiunii 12 – 24 ore.
Verapamil Diltiazem (de tip retard)	Capsule (forma medicamentoasă de tip retard)	Microgranulare. Durată acțiunii 12 – 24 ore.
Nifedipină	Comprimate cu eliberarea bifazică a preparatului activ (rapid – retard)	Microcapsulare cu înveliș sau fără înveliș. Durată acțiunii – 12 ore.
Verapamil (GITS) Nifedipină (GITS)	Sisteme terapeutice medicamentoase gastrointestinale (gastrointestinal therapeutic system – GITS)	Eliberarea controlată a substanței medicamentoase în baza unui sistem funcțional osmotic cu o membrană insolubilă semitransparentă (sistem terapeutic gastrointestinal). Durată acțiunii – 24 ore.

AMIODARONA CA ANTIANGINOS

Parametrii	***Caracterizarea amiodaronei***	
Efectul antianginos	- blochează necompetitiv β_1-receptorii din inimă → ↓ frecvența contracțiilor cardiace şi contractilitatea → ↓ necesitatea miocardului în oxigen; - blochează alfa-receptorii din vase → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea miocardului în oxigen; - blochează alfa-receptorii din vasele coronariene → ↑ fluxul coronarian → ↑ aportul de oxigen către miocard; - clinic, afectul antianginos se manifestă printr-o reducere a crizelor anginoase şi ↑ toleranței la efort fizic.	
Indicațiile	– angina pectorală stabilă;	– angina vasospastică
Contraindi-cațiile	- bradicardie sinusală; - boala nodului sinusal; - bloc AV, gr. II – III; - afecțiuni interstițiale pulmonare	- hipokaliemie; - colaps; hipotensiune arterială; - hipo- sau hipertiroidism; - şoc cardiogen.
Reacțiile adverse	– dereglări dispeptice (grețuri, vomă, inapetență, meteorism, diaree, constipații); – slăbiciune, parestezii; – bradicardie sinusală, bloc AV, hipotensiune arterială (la administrare i/v) – tuse, dispnee, fibroză pulmonară;	– reacții alergice (erupții cutanate, vasculite); – fotosensibilizarea pielii, alopeție; – tulburări de vedere; – hipotireoză, hipertireoză. – cefalee, amețeli,
Farmacoci-netica.	- se absoarbe lent şi parțial la administrarea internă; - biodisponibilitatea este în jur de 46%, cu variații individuale mari, datorită dezalchilării moleculei de amiodaronă în mucoasa intestinală; - se leagă aproape complet de proteinele plasmatice ; - se distribuie predominant în lipidele tisulare şi se depozitează în unele organe; - persistă timp îndelungat în organism; - se metaboliziază în ficat; - timpul de înjumătățire este de 25 – 52 zile, cu variații individuale mari; - se elimină preponderent cu bila (85 – 95%).	

ACTIVATORII CANALELOR DE POTASIU CA ANTIANGINOASE

Parametrii	**Caracterizarea activatorilor canalelot de potasiu**
Mecanismul de acțiune	- deschid canalele de potasiu → ↑ efluxul ionilor de K^+ din celule → hiperpolarizarea membranei → nu se deschid canalele de Ca^{2+} potențial dependente → ↓ concentrația intracelulară de calciu → ↓ tonusul musculaturii netede; - nicorandilul → ↑ formarea de NO → efect similar nitraților.
Efectele	**Efectul antianginos** **Pinacidil**. - dilată vasele periferice → ↓ postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen; - dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen. **Nicorandil.** - dilată vasele periferice → ↓ pre- şi postsarcina → ↓ necesitatea în oxigen; - dilată vasele coronariene → coronarodilatare → ↑ aportul de oxigen. **Alte efecte** **-** ↓ nivelul colesterolului şi trigliceridelor (pinacidil); - acțiune cardioprotectoare.
Indicațiile	**Pinacidil:** uneori - în angina pectorală vasospastică, în insuficiența cardiacă (în terapia combinată). **Nicorandil:** în angina pectorală stabilă şi vasospastică, hipertensiunea arterială.
Reacțiile adverse	**Pinacidil:** frecvența reacțiilor adverse este mare: edeme, cefalee, palpitații, tahicardie, hipertrichoză etc. **Nicorandil:** acțiune proaritmică, cefalee (frecvent), amețeli, palpitații, tahicardie, dereglări dispeptice etc.

CARDIOPROTECTOARELE CA ANTIANGINOASE (TRIMETAZIDINA)

Parametrii	Caracterizarea trimetazidinei
Mecanismul de acțiune	- acțiune inhibitoare asupra lanțului lung al izomerului enzimei 3 – cetoacil CoA-tiolazei → inhibă oxidarea acizilor graşi → se activează decarboxilarea oxidativă şi utilizarea rațională a glucozei (prin intensificarea glicolizei aerobe) → efect pozitiv asupra funcției miocardului; - normalizează lucrul pompelor ionice şi fluxul ionilor de sodiu şi potasiu; - ameliorează metabolismul şi funcțiile cardiomiocitelor şi neuronilor din SNC; - ameliorează metabolismul energetic al celulelor în condițiile ischemiei.
Efectele	**Acțiune antianginoasă**: - preîntâmpină epuizarea rezervelor celulare de ATP; - în condiții de acidoză, ameliorând funcționarea canalelor ionice, normalizează concentrația ionilor de K^+, Na^+, Ca^{2+} în cardiomiocite; - ↓ acidoza intracelulară şi cantitatea de fosfați cauzate de ischemia miocardică; - împiedică acțiunea destructivă a radicalilor liberi; - ↓ efluxul creatinfosfochinazei din celule şi gradul afectării ischemice a miocardului - posedă acțiune coronarodilatatoare; - favorizează menținerea contractilității miocardului; - în angina pectorală micşorează frecvența acceselor anginoase (respectiv şi administrarea nitraților), creşte toleranța la efort fizic. **Alte acțiuni:** antihipoxică şi hipotensivă.
Indicațiile şi regimul de dozare	- cardiopatia ischemică, inclusiv angina pectorală (în tratamentul complex, în asociere cu alte preparate antianginoase); - şuntare aortocoronariană. Trimetazidina se prescrie câte 20 mg 3 ori/zi, iar forma retard – câte 35 mg 2 ori/zi.
Contraindi-cațiile.	- hipersensibilitate la preparat; - sarcină; perioada de alăptare.
Reacțiile adverse	- reacții alergice cutanate (erupții, prurit); - dereglări dispeptice (grețuri, vomă, epigastralgii).
Farmacocinetica	- se absoarbe repede şi aproape complet din intestin; - biodisponibilitatea la administrarea orală – 90%; - C_{max} în ser se instalează peşte 2 ore după administrarea internă; - se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 16%; - $T_{1/2}$ – 6 ore; - se elimină preponderent prin rinichi sub forma neschimbată.

PREPARATELE CU ACȚIUNE BRADICARDICĂ CA ANTIANGINOASE

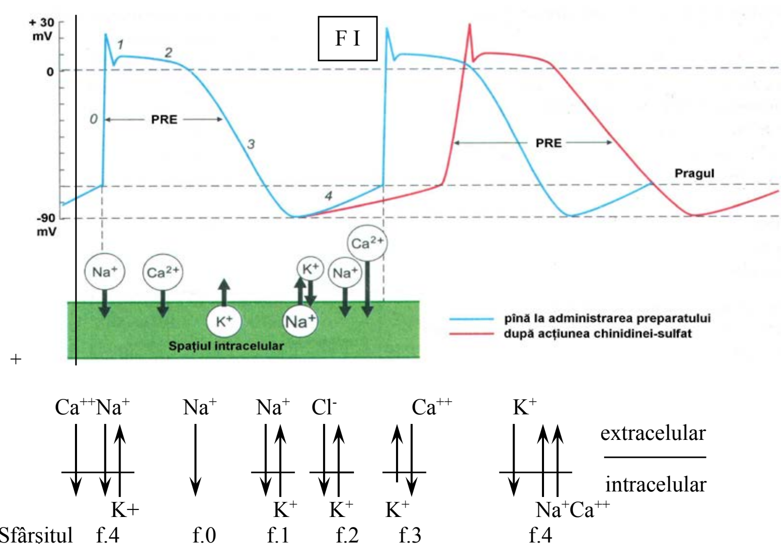
Parametrii	***Caracterizarea grupei***
Preparatele	Ivabradina, zatebradina, alinidina, falipamil
Mecanismul de acțiune	- modularea activității celulelor nodului sino-atrial cu dezvoltarea unui efect cronotrop negativ; - inhibarea influxului ionic, implicat în activitatea nodului sino-atrial.
Efectele	**Efectul antianginos:** A. Micşorarea FCC şi majorarea duratei diastolei: - ameliorarea raportului dintre aportul şi necesitatea în oxigen a miocardului; - ↑ perfuziei coronariene; - ↑ toleranței la efortul fizic. Profilaxia acceselor de angină pectorală. B. Influența asupra fluxului coronarian: -↑ diastolei → ↑ fluxului coronarian colateral în zona ischemică; - dilatarea selectivă a vaselor subepicardice şi colateralelor; - ↓ presiunea extravasculară de compresie în zonele ischemice şi ↓ rezistența precolaterală şi colaterală. Manifestă acțiune antiaritmică.

ANTIARITMICELE

Difiniție:

Antiaritmicele sunt medicamente utile atât în tratamentul, cât şi în profilaxia aritmiilor cardiace, beneficiul terapeutic al cărora se datorează înlăturării unor dereglări ale automatismului sau a conducerii impulsurilor la nivelul inimii.

Electrograma celulară la nivelul unei fibre miocardice Purkinje şi principalele mişcări ionice, care caracterizează evoluția potențialului transmembranar



Faza 0 – depolarizarea rapidă – influx rapid de ioni de sodiu prin canalele membranare rapide;
Faza 1 – repolarizarea rapidă inițială – oprirea influxului sodiului, eflux de ioni de potasiu;
Faza 2 – de platou – eflux bazal lent, diminuat, de ioni de potasiu, activarea influxului ionilor de calciu;
Faza 3 – repolarizarea rapidă terminală – creşte efluxul ionilor de potasiu, se opreşte influxul ionilor de calciu;
Faza 4 – potențialul de repaos care corespunde diastolei şi care e menținut prin intervenția pompelor de Na^+, K^+, care transportă aceşti ioni (potasiul-intracelular, sodiul extracelular) împotriva gradientului de concentrație. Calciul e eliminat din celule prin intermediul schimbului cu ionii de Na^+ extracelular. La sfârşitul fazei a 4 are loc depolarizarea diastolică lentă, cu un influx lent de ioni de calciu şi sodiu care contribuie la declanşarea fazei 0.

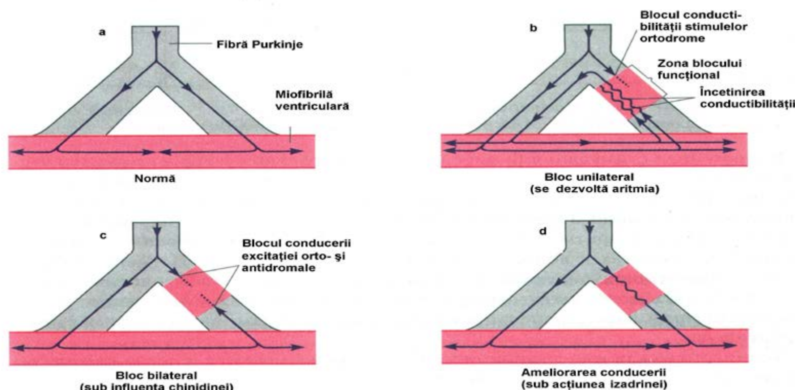
MECANISMELE ARITMIILOR CARDIACE

I. Tulburări în generarea impulsului
1. Mecanism de automatism normal
a) Insuficiența automatismului normal
b) Creşterea automatismului normal
2. Mecanisme de automatism anormal
3. Activitate de automatism declanşată (triggered)
a) Postdepolarizare timpurie
b) Postdepolarizare tardivă
4. Parasistolia

II. Tulburări în conducerea impulsului
1. Bloc
2. Reintrare, bloc unidirecțional, conducere ce descreşte gradat
3. Reflectare
4. Conducere ascunsă

III. Tulburări asociate de generare anormală a impulsului cu tulburări de conducere.

BLOCUL UNIDIRECȚIONAL ŞI MECANISMUL REENTRY



CLASIFICAREA ANTIARITMICELOR

I. Preparatele ce blochează canalele ionice ale cardiomiocitelor (sistemului conductibil şi miocardului contractil)	**II. Preparatele cu influență asupra inervației eferente a inimii**
Clasa I. Blocantele canalelor de sodiu sau membranostabilizatoarele (include 3 subclase, în funcție de timpul de recuperare a canalelor blocate). **Clasa I A** (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu între 0,3 şi 1,5 secunde): chinidină, procainamidă, disopiramidă, aprindină, imipramină, ajmalină, lorajmină, prajmaliul bitartrat. **Clasa I B** (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu $<$ 0,3 secunde): lidocaină, mexiletină, fenitoină, tocainidă, **Clasa I C** (timpul de recuperare a canalelor de sodiu blocate $>$ 1,5 secunde): flecainidă, moracizină, propafenonă**,** encainidă, lorcainidă. **Clasa II.** Blocantele canalelor de calciu: verapamil, diltiazem. galopamil, bepridilu, **Clasa III.** Blocantele canalelor de kaliu (preparatele care prelungesc perioada refractară efectivă şi potențialul de acțiune): amiodaronă, sotalol, bretiliu tosilat, ibutilidă, dofetilidă.	1. preparatele ce micşorează tonusul inervației adrenergice: - blocantele beta-adrenergice: A) neselective: propranolol, pindolol, timolol, sotalol B) selective ($\beta_1 > > > \beta_2$): metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol. 2 preparatele ce majorează tonusul inervației adrenergice**:** a) beta-adrenomimeticele **–** izoprenalină b) simpatomimeticele – efedrină 3. preparatele ce micşorează tonusul inervației colinergice: a) M-colinoblocantele – atropină. **III. Preparatele din diverse grupe** 1. prepratele kaliului – kaliu clorid, asparcam, panangină; 2. preparatele magneziului – magneziu sulfat, magneziu clorid, magneziu orotat, magneziu aspartat , asparcam, panangină; 3. glicozidele cardiace – digoxină, strofantină; 4. analogii nucleozidelor – adenozină.

CLASIFICAREA ANTIARITMICELOR (DUPĂ WILLIAMS CU MODIFICĂRI)

Grupele de antiaritmice	Preparatele antiaritmice
Clasa I. Blocantele canalelor de sodiu (include 3 subclase, în funcție de timpul de recuperare a canalelor blocate).	
subclasa I A (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu între 0,3 şi 1,5 secunde):	chinidină, procainamidă, disopiramidă, aprindină, imipramină, ajmalină, lorajmină, prajmaliu
subclasa I B (timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu < 0,3 secunde):	lidocaină, tocainidă, mexiletină, fenitoină.
subclasa I C (timpul de recuperare a canalelor de sodiu blocate > 1,5 secunde):	flecainidă, encainidă, lorcainidă, moracizină, propafenonă
Clasa II. Blocantele beta-adrenergice:	1) neselective: propranolol, pindolol, timolol, sotalol, oxprenolol; 2) selective ($\beta_1 >>> \beta_2$): metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, esmolol.
Clasa III. Preparatele care prelungesc perioada refractară efectivă şi potențialul de acțiune:	amiodaronă, ibutilidă, dofetilidă, sotalol, bretiliu.
Clasa IV. Blocantele canalelor de calciu:	verapamil, galopamil, diltiazem, bepridil
Clasa V diverse grupe	glicozidele cardiace, adenozina, preparatele de potasiu, magneziu.

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR MEMBRANOSTABILIZATOARE

Preparatele antiaritmice membranostabilizatoare
Mecanismul de acțiune
Blochează canalele de natriu, cu micşorarea influxului de natriu în celulă şi blocarea depolarizării dependente de Na. Astfel se diminuează automatismul şi conducerea intramiocardică, intervenind inhibitor în următoarele procese şi faze: a) depolarizarea diastolică lentă (faza 4) – diminuează depolarizarea în țesutul miocardic excitoconductor (nodul sinusal, nodul A-V, fasciculul His, rețeaua Purkinje), ce contriubuie la diminuarea automatismului cardiac; b) faza de depolarizare sistolică rapidă (faza O) – ridică pragul de depolarizare sistolică rapidă în țesutul miocardic cu răspuns rapid (rețeaua Purkinje, atrii, ventricule), cu diminuarea vitezei de conducere a impulsurilor. Durata blocării canalelor de Na este diferită: IA- timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu între 0,3 şi 1,5 secunde; IB- timpul de recuperare a canalelor blocate de sodiu < 0,3 secunde; IC- timpul de recuperare a canalelor de sodiu blocate > 1,5 secunde.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ŞI UNELE EFECTE FARMACODINAMICE ALE ANTIARITMICELOR

Mecanismul de acțiune	Clasa I A	Clasa I B	Clasa II	Clasa III	Clasa IV
1	2	3	4	5	6
Acțiunea asupra permeabilității membranare	Diminuează permeabilitatea membranară pentru ionii de sodiu	Măresc permeabilitatea membranară pentru potasiu	Efect asemănător cu cel produs de preparatele claselor I A şi I B	Diminuarea permeabilității membranare pentru ionii de K^+, Na^+, C^{++}	Diminuează influxul lent în celule a ionilor de calciu
Acțiunea asupra potențialului transmembranar	Scade viteza depolarizării sistolice (încetinind faza 0), micşorează panta depolarizării diastolice, creşte pragul de declanşare a potențialului de acțiune, prelungesc repolarizarea	Încetinesc depolarizarea sistolică (faza 0) în sistemul His-Pukinje atunci când fibrele sunt depolarizate sau se descarcă cu frecvență mare, scurtează repolarizarea.	Sunt antagonizate sporirea vitezei depolarizării diastolice şi sistolice (faza 4 şi 0), inițierea "de novo" a acestei depolarizări ce poate apărea sub influența simpaticului.	Măresc durata potențialului de acțiune. Încetinesc depolarizarea sistolică (faza 0) şi se lungeşte durata repolarizării (în special faza 3).	Influențează influxul calciului în fazele depolarizării şi repolarizării.
Acțiunea asupra proceselor electrofiziologice din inimă: 1. automatismul sinusal 2.automatismul focarului de aritmie ectopică 3.excitabilitatea (fibrelor Purkinje şi miofibrilelor)	 0↓ ↓ ↓	 0 ↓ ↓	 ↓ ↓ ↓	 0↓ 0↑ 0↑	 ↓ ↓ supraventricular ↓ 0↓
Responsivitatea membranară	↓	0↓	↓	0	0
Acțiunea la nivelul fibrelor Purkinje: Durata potențialului de acțiune Perioada refractară efectivă	 ↑ ↑	 ↓ ↓	 ↑ ↑	 ↑ ↑	 0 0

1	2	3	4	5	6
Viteza de conducere (nodul atrio-ventricular şi fibrele Purkinje)	↓	0↑	↓	0	↓
ECG: Intervalul PR Complexul QRS	↑0 ↑	0↓ 0	0↑ 0	0 0	0 0
Efectul inotrop	negativ	0 sau negativ (la doze mari)	negativ	pozitiv (bretiliu) 0 (amiodarona)	negativ
Efect autonom	parasimpatolitic	0	prin competiție (β-adrenoblocant)	adrenoblocant primar (α şi β receptori)	0
Hemodinamia (debitul cardiac, presiunea arterială)	↓ pronunțată	↓ uşoară	↓ pronunțată	↓ (presiunea arterială)	↓ (presiunea arterială)
Presiunea telediastolică în ventriculul stâng	↑ (posibil)	0 sau uşor ↑	↓ (posibil)	?	0

Notă: 0- fără schimbări ↑ - creşte ↓ - scade

PARAMETRII FARMACOCINETICI PENTRU PRINCIPALELE ANTIARITMICE

Medicamentul	Biodisponibilitatea după adm. orală (%)	Clearance-ul ml/min. kg	Volumul de distribuție (l/kg)	Timp de înjumătățire (ore)	Eliminare renală (%)	Legarea cu proteinele plasmatice (%)	Concentrația plasmatică (μg/ml)	
							eficace	toxică
Chinidina	80 (sulfat 71 (gluconat)	4,7	3,7	6,2	18	80-90	2-6	6-14
Procainamidă	83	8,5-10	1,9	3	67	15	3-14	9
Disopiramidă	83	1,2	0,59	6	55	35-95 (depend. de concentrația în plasmă)	1,5	-
Flecainidă	70	5,6	4,9	11	43	-	0,4-0,8	1
Propafenonă	5-40	12	3	2-10	1	-	0,2-1,5	-
Lidocaină	35	9,2	1,1	1,8	2	40-80	1,5-6	6
Mexiletină	87	6,3	4,9	9,2	4-15	50-70	0,7-2	2
Fenitoină	90	Dependent de doză	0,64	6-24	2	88-96	10	20
Propranolol	26	16	4,3	3,9	0,5	90-96	0,02-1	-
Amiodaronă	46	1,9	66	25-52 zile	0	98	0,5-2,5	2,5
Sotalol	95	2,6	2,5	15-17	75-80	Este neglijabilă	-	-
Bretiliu	23	10,2	5,9	8,9	77	-	-	-
Verapamil	22	15	5	4	3	90	0,12	-

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR DIN GRUPA CHINIDINEI (1A)

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor	
Efectul antiaritmic	- blochează canalele de Na deschise (active) într-o maneră dozodependentă; - moderat inhibă viteza depolarizării sistolice rapide (faza O), cu micşorarea amplitudei potenţialului de acţiune (PA); - încetineşte depolarizarea diastolică lentă (faza 4) şi creşte pragul PA, ceea ce duce la inhibarea automatismului miocardic (efect batmotrop negativ); - prelungeşte repolarizarea (posibil, blochează canalele de K), prin micşorarea efluxului de K, ceea ce duce la creşterea duratei PA şi a perioadei refractare efective (PRE); - înlătură mecanismele de reintrare (re-entry); - transformă blocul unilatral în bloc bilateral; - efectul de inhibare a depolarizării este mai evident la nivelul fibrelor Purkinje şi se traduce prin încetinirea vitezei de conducere, moderat la nivelul ţesutului miocardic normal, dar mai intens pentru ţesutul depolarizat sau care se descarcă frecvent; - micşorează conductibilitatea AV (creşte intervalul P-R- efect dromotrop negativ); - micşorează conductibilitatea în fasciculul His (creşte intervalul Q-T şi se lărgeşte QRS); - frecvenţa contracţiilor cardiace uneori se poate micşora (efect cronotrop negativ), dar uneori pot produce o tahicardie uşoară (prin acţiune M-colinoblocantă); - acţiune M-colinoblocantă (disopiramida); - efect alfa-adrenoblocannt (chinidina>procainamida), cu vasodilataţie şi micşorarea tensiunii arteriale; - efect inotrop negativ (chinidina>procainamida>disopiramida).	
Indicațiile	Aritmii supraventriculare şi ventriculare: - extrasistolie atrială; - tratamentul şi profilaxia fibrilaţiei şi fluterului atrial; - tratamentul şi profilaxia tahicardiei supraventriculare; - extrasistolie şi tahicardie ventriculară.	
Contraindicațiile şi precauțiile	- insuficienţă cardiacă; - bloc AV complet; - hipotensiune arterială; - hiperkaliemie (risc de bloc AV) şi hipokaliemie (risc de aritmii cardiace); - intoxicaţie cu digitalice (pot agrava tulburările de conducere); - hipersensibilitate la preparat	
Reacțiile adverse	I. cardiovasculare: – bloc AV; – efect proaritmogen (extrasistolie, tahicardie, fibrilaţie ventriculară); – hipotensiune arterială (i/v) până la colaps; – sincopă cardiacă. II. digestive: greaţă, vomă, diaree.	III. toxice: – tulburări psihice – confuzie, delir; – tulburări oftalmice – vedere tulbure, fotofobie; – tulburări de auz – zgomote în urechi IV. vegetative: transpiraţii abundente V. alergice: erupţii, dispnee.
Farmacocinetic	- absorbţie bună cu o biodisponibilitate înaltă (peste 75-80%); - Cmax peste 1-4 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice peste 80% la chinidină şi neesenţială la procainamidă şi disopiramidă; - acumularea în ţesuturi, inclusiv miocard; - metabolizarea intensă în ficat, cu formarea de metaboliţi activi (chinidina, procainamida) şi parţială la disopiramidă (45%); - eliminarea sub formă de metaboliţi (chinidina, procainamida) şi neschimbată (disopiramida 55%); - $T_{0,5}$ – 3 – 8 ore (pentru substanţa activă şi metaboliţi).	

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR DIN GRUPA LIDOCAINEI (1B)

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
Efectul antiaritmic	- blocarea canalelor de Na este labilă şi uşor reversibilă; - încetinesc depolarizarea sistolică rapidă (faza O), îndeosebi când fibrele se depolarizează şi se descarcă cu o frecvență mare; - încetinesc depolarizarea diastolică lentă (faza 4) şi inhibă automatismul miocardului specific (evident la nivelul His-Purkinje şi în caz de boală a nodului sinusal) (efect batmotrop negativ); - scurtează repolarizarea prin creşterea efluxului de K; - micşorează durata PA la nivelul His-Purkinje şi miocardul contractil; - în măsură mai mică micşorează PRE la nivelul His-Purkinje şi miocardul contractil - PRE la nivelul nodului AV obişnuit nu este modificată (dar poate fi uneori şi scurtată, cu diminuarea funcției de frână a nodului AV); - influențează selectiv asupra țesutului ischemic şi lezat; - practic nu influențează asupra nodului sinusal, AV şi miocardului atriilor; - practic nu influențează contractilitatea şi conductibilitatea
Indicațiile	Specifice pentru aritmiile ventriculare: - tratamentul extrasistoliei ventriculare; - tratamentul tahicardiei ventriculare; - tratamentul fibrilației ventriculare; - la bolnavii cu infarct miocardic; în timpul chirurgiei cardiace şi cateterismului cardiac. Fenitoina se preferă în aritmiile digitalice (supraventriculare şi ventriculare). Mexiletina şi tocainida - în aritmiile ventriculare severe refractare la alte antiaritmice şi aritmiile ventriculare produse de digitalice.
Contraindicațiile şi precauțiile	- bloc AV complet; - insuficiență hepatică; - antecedente convulsive (epilepsie etc,); - bradicardie; - hipotensiune arterială; - insuficiență cardiacă; - leziuni miocardice importante; - afecțiuni renale; - parkinsonism (mexiletina); - hipersensibilitate la preparat
Reacțiile adverse	I. SNC (neurologice şi psihice): - excitație, somnolență, vertij, amețeli; - nistagmus, dezorientare; - dizartrie, diminuarea auzului; - parestezii, tremor, secuse musculare; - comă, paralizia respirației, convulsii, moarte; - greață; - vomă, diaree. II. cardiovasculare: - bradicardie, bloc AV; - deprimarea miocardului; - hipotensiune arterială (i/v) până la colaps; III. hemopoietice: leucopenie, agranulocitoză (tocainida); IV. alergice: alergie încrucişată; V. V. diverse: sindrom lupoid, alveolită fibrozantă (tocainida).
Farmacocinetica	- absorbție bună cu o biodisponibilitate înaltă – tocainida, mexiletina (peste 90%); mică – lidocaina (35%); variabilă – fenitoina. - C_{max} peste 2- 4 ore la administrarea internă; - cuplarea cu proteinele plasmatice la lidocaină 70%, fenitoină -90%; - Vd mare 0,6-3 l/kg; - metabolizarea intensă în ficat (parțială la tocainidă -50%); - eliminarea sub formă de metaboliți (chinidina, procainamida) şi neschimbată (tocainida 50%); - $T_{0,5}$ – scurtă (1,3-1,5 ore) la lidocaină şi 6-24 ore - pentru mexiletină, fenitoină, tocainidă.

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR DIN GRUPA FLECAINIDEI (1C)

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
Efectul antiaritmic	- afinitate mare față de canalele de Na pe care le blochează greu reversibil; - încetinesc depolarizarea sistolică (faza O) cu diminuarea marcată a conducerii în miocard (atrii, nodul AV şi, îndeosebi, sistemul His-Purkinje); - nu influențează practic repolarizarea; - practic nu este modificată durata PA; - PRE este moderat prelungită în atrii, nodul AV, sistemul His-Purkinje, ventricule; - nodul sinusal este deprimat numai în cazul bolii nodului sinusal; - alungeşte PR, QT, QRS (ultimul chiar la FCC fiziologice); - efect inotrop negativ slab.
Indicațiile	Aritmii supraventriculare şi ventriculare: - tahicardie ventriculară; - tahicardie supraventriculară; - tahicardie nodală AV reintrată; - aritmii asociate cu sindromul WPW (Wolf-Parkinson-Wait); - extrasistolii atriale, joncționale, ventriculare.
Contraindicațiile şi precauțiile	- bradicardie marcată, bloc AV gr.II şi III; - bloc de ramură complet; - aritmii minore după infarct acut de miocard; - disfuncții sinusale; - insuficiență cardiacă gravă; - insuficiență hepatică sau renală; - intoxicație digitalică; - bronhopneumopatie obstructivă.
Reacțiile adverse (frecvente – circa 20%)	- efect aritmogen crescut cu aritmii fatale (ventriculare) după infarct de miocard, funcție deficitară a ventriculului stâng; - tulburări de conducere; - hipotensiune arterială (i/v); - simptome de insuficiență cardiacă (disfuncție de pompă); - cefalee, astenie, vertij, tremor; - greață şi alte dereglări dispeptice.
Farmacocinetica	- biodisponibilitate bună la flecainidă (70%), dar redusă la encainidă, propafenonă (5-40%); - cuplarea cu proteinele plasmatice circa 60%; - volum de distribuție mare; - metabolizare hepatică cu participarea citocromului P-450 (inclusiv la primul pasaj hepatic) encainida, propafenona) cu formarea de metaboliți activi; - eliminare renală sub formă de metaboliți; - $T_{0,5}$ – 2-11 ore.

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR DIN GRUPA PREPARATELOR CARE PRELUNGESC PERIOADA REFRACTARĂ EFECTIVĂ ŞI POTENȚIALUL DE ACȚIUNE

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
1	2
Amiodarona **Efectul antiaritmic**	- blocarea canalelor de K cu inhibarea efluxului K, prelungirea repolarizării (faza 3); - creşterea PRE a miocardului excitoconductor (nodul AV, sistemul His-Purkinje) şi contractil (atrii, ventricule); - blocarea canalelor Na cu micşorarea influxului Na în faza O cu creşterea PA; - inhibarea influxului ionilor de Ca; - blocarea beta-adrenoreceptorilor cu micşorarea automatismului nodului sinusal şi conducerii în nodul AV; - deprimarea automatismului şi conductibilității; - efect inotrop negativ slab.
Efectul antianginos	- micşorarea FCC şi automatismului cu reducerea necesității în oxigen; - acțiune alfa-adrenoblocantă cu vasodilatație periferică şi micşorarea presarcinii cu reducerea necesității în oxigen; - coronarodilatație cu creşterea aportului de oxigen.
Indicațiile	- Este un antiaritmic cu spectru larg, dar de rezervă, în caz de aritmii rebele la alte antiaritmice: 1. tahiaritmii supraventriculare: tahicardie sinusală, fibrilație atrială; 2. tahiaritmii ventriculare: tahicardie şi fibrilație ventriculară; 3. I/v în aritmiile supraventriculare şi ventriculare grave. - Angina pectorală.
Contraindicațiile	- bradicardie, bloc AV; - hipotensiune arterială; - afecțiuni ale glandei tiroide; - sarcină; - expunerea la soare.
Reacțiile adverse	- microdepozite pigmentare în cornee (în primele săptămâni); - tulburări vizuale (micşorarea acuității vizuale, halouri colorate strălucitoare); - fotosensibilizare (25% cazuri); - disfuncție tiroidiană (cu hipo- sau hipertiroidism); - neurologice: cefalee, parestezii, tremor, ataxie; - digestive: constipație , necroză hepatocelulară; - inflamație sau fibroză pulmonară gravă; I/v – hipotensiune arterială cu senzație de căldură, sudorație, greață, flebite.
Farmacocinetica	- absorbție parțială şi lentă; - biodisponibilitate variată (22-86% - în medie 50%); - C_{max} – peste 4-5 ore, iar cea stabilă – lent; - volum de distribuție foarte mare, cu acumularea în țesuturi (adipos, miocard); - diapazon terapeutic mic; - cuplarea foarte intensă cu proteinele plasmatice; - metabolizarea hepatică (citocromul P-450 CYP 3A4), cu formarea de metaboliți activi; - eliminarea preponderent prin scaun; - $T_{0,5}$ - 8-107 zile (25-52 zile) , se poate depista în organism până la 7 luni; - Efectul se instalează lent (2-4 săptămâni) şi se menține lung după suspendare.

1	2
Bretiliu	- creşete PRE şi durata PA; - este indicat în aritmiile ventriculare grave rezistente la alte antiaritmice (tahicardie şi fibrilație); - efect neurosimpatolitic, cu creşterea eliberării noradrenalinei, cu micşorarea ulterioară a rezervelor ei şi cu dezvoltarea efectului hipotensiv; - se administrează i/v; - poate produce hipotensiune arterială, greață, vomă.
Sotalol	1. Efectul antiaritmic: - blocarea canalelor de K cu inhibarea efluxului K şi prelungirea repolarizării; - creşterea PRE a miocardului excitoconductor (nodul AV, sistemul His-Purkinje) şi contractil (atrii, ventricule); - blocarea beta-adrenoreceptorilor cu micşorarea FCC şi conducerii în nodul AV; 2. Efectul antianginos. 3. Efectul antihipertensiv (micşorează presiunea arterială sistolică şi medie, fără a o modifica pe cea diastolică). **Indicațiile** - aritmii supraventriculare şi ventriculare: - suprimarea fibrilației şi fluterului atrial acut (i/v); - tahicardia paroxistică supraventriculară; - aritmiile ventriculare periculoase (indicația principală). **Contraindicațiile şi precauțiile** - insuficiență cardiacă decompensată; - bradicardie marcată, bloc AV; - astm bronşic; - afecțiuni vasculare periferice (boala Raynaud); - hipokaliemie; - insuficiență renală. **Reacțiile adverse** - Efect proaritmogen (torsada vârfurilor) + cele caracteristice pentru beta-adrenoblocante.

FARMACOLOGIA BETA-ADRENOBLOCANTELOR CA ANTIARITMICE

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
Efectul antiaritmic:	- blochează beta-1-adrenoreceptorii din miocard, excitați prin simpatic sau catecolaminele circulante; - încetinesc depolarizarea diastolică lentă (faza 4), cu deprimarea nodului sinusal şi, respectiv, a automatismului în condiţii de efort sau solicitare simpatică şi catecolaminergică; - antagonizează efectul catecolaminelor de a reduce efluxul de K în faza 4; - antagonizează acţiunea catecolaminelor de a creşte influxul Ca în timpul depolarizării; - micşorează activitatea adenilatciclazei cu reducerea AMPc şi secundar al ionilor de Ca^{2+} cu micşorarea automatismului sinusal şi ectopic; - deprimă nodul AV, cu creşterea PRE; - micşorează conductibilitatea, FCC, contractilitatea.
Indicațiile.	- tahiaritmii supraventriculare pe fundal de majorare a tonusului simpatic sau hipertiroidism; - fibrilație şi fluter atrial (asociate la digitalice, profilaxia după intervenţii chirurgicale coronariene, din cadrul cardiomiopatiei hipertrofice); - aritmiile asociate cu sindromul WPW; - aritmiile ventriculare generate de efort sau emoţii, pe fundal de cardiopatie ischemică, după infarct miocardic, hipertiroidism; - cu precauție în aritmiile digitalice.

FARMACOLOGIA BLOCANTELOR CANALELOR CALCIULUI CA ANTIARITMICE

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
Efectul antiaritmic:	- inhibă influxul ionilor de Ca în celulele miocardice cu potențial de acțiune lent (nodul sinusal şi AV); - micşorează FCC şi conductibilitatea; - încetinesc depolarizarea diastolică lentă (faza 4) şi repolarizarea lentă (faza 2); - efect deprimant asupra influxului Ca la nivelul miocardului bolnav şi în fibrele Purkinje;
Indicațiile.	- tahicardie paroxistică supraventriculară; - fibrilație şi fluter atrial (forma tahisistolică); - extrasistolii ventriculare (miocardul ischemic sau lezat) dependente de influxul Ca.
Contraindicațiile şi precauțiile.	- bradicardie, bloc AV; - boala nodului sinusal; - insuficiență cardiacă; - fibrilație atrială cu sindrom WPW; - hipotensiune arterială, şoc cardiogen; - asocierea cu antiaritmicele din clasa IA, beta-adrenoblocantele, digoxina şi alte deprimante ale miocardului.
Reacțiile adverse.	- bradicardie, bloc AV; - insuficiență cardiacă; - hipotensiune arterială; - ameţeli, cefalee, nervozitate, astenie; - greață, gastralgii, constipație; - la administrarea i/v – aritmii şi fibrilație ventriculară, asistolie, colaps (e necesară administrarea lentă).

FARMACOLOGIA ANTIARITMICELOR DIN DIVERSE GRUPE

Parametrii	Caracterizarea antiaritmicelor
Adenozina.	**Mecanismul de acțiune** – agonist al receptorilor purinergici care prin intermediul proteinei G micşorează activitatea adenilatciclazei şi a AMPc. **Efectul antiaritmic:** - creşte efluxul ionilor de K^+, cu hiperpolarizarea membranei (prin mecanism colinergic) la nivelul atriului, nodului sinusal şi AV; - micşorează durata PA şi frecvența nodului sinusal; - micşorează AMPc de natură simpatoadrenergică cu reducerea influxului Ca^{2+} şi creşterea PRE a nodului AV şi inhibarea postdepolarizării tardive. **Indicațiile:** - tahicardie supraventriculară prin reintrare; - tahicardie ventriculară (rar); - controlul hipotensiunii arteriale în timpul unor intervenții chirurgicale. **Reacțiile adverse** (sunt de scurtă durată): - congestie, senzație de căldură (20%); - dispnee şi bronhospasm (10%); - bloc AV (de foarte scurtă durată); - hipotensiune arterială; - cefalee, greață, parestezii.
Preparatele de magneziu	**Mecanismul acțiunii antiaritmice** – inhibă influxul ionilor de Ca, responsabil de depolarizarea precoce. **Indicațiile:** - aritmiile digitalice; - torsada vârfurilor (prevenirea recurențelor); - perioada postinfarct (micşorarea mortalității). **Contraindicațiile:** - insuficiența renală; - asocierea cu deprimantele SNC se face cu prudență; - asocierea cu curarizantele (potențează efectele lor). **Reacțiile adverse:** - congestie, sudorație; - hipotensiune arterială; - deprimarea SNC (la doze mari, inclusiv, a centrului respirator).
Preparatele kaliului	**Mecanismul de acțiune** – acționează similar cu acetilcolina sau excitarea nervului vag: - micşorarea automatismului şi excitabilității (efect batmotrop negativ); - micşorează conductibilitatea (efect dromotrop negativ); - efectul nu este înlăturat de atropină. **Indicațiile**: - aritmii digitalice; - aritmii în infarctul miocardic. **Reacțiile adverse:** - parestezii; - dereglări dispeptice; - micşorarea conductibilității până la bloc AV; - dereglarea funcțiilor renale.
Glicozidele cardiace	**Efectul antiaritmic:** - efect dromotrop negativ; - normalizarea hemodinamicii şi înlăturarea reflexelor cardioacceleratoare de origine - simpatică; - creşterea tonusului vagusului. **Indicațiile:** - fibrilația şi fluterul atrial (forma tahisistolică); - tahicardii paroxistice supraventriculare.

INDICAȚIILE PENTRU ADMINISTRARE A ANTIARITMICELOR CU ELECȚIA PREPARATELOR

Preparatele antiaritmice	Indicațiile	Preparatele de elecție
Clasa IA	Aritmii supraventriculare şi ventriculare de diversă geneză.	Chinidina, procainamida – preparate de elecție pentru stoparea fibrilației atriale.
Clasa IB	Aritmii ventriculare.	Lidocaina – preparat de elecție în tratamentul tahicardiei ventriculare şi fibrilației după cardioversie. Fenitoina – preparat de elecție în aritmiile digitalice.
Clasa IC	Sunt înalt eficiente în diverse tipuri de aritmii, dar din cauza reacțiilor adverse multiple (inclusiv efectul aritmogen) – sunt rezervate pentru aritmiile ventriculare rezistente la alte antiarimice.	Flecainida este înalt eficientă (stopează în proporție de 80-92%) în episoadele de tahicardie ventriculară nesusținută.
Clasa II	Tahicardie sinusală de orice geneză (cu excepția tahicardiilor în intoxicația digitalică); Tahicardie supraventriculară paroxismală; Sindromul WPW.	β-adrenoblocantele sunt preparate de elecție în aritmiile cauzate de efort fizic.
Clasa III Amiodaronă	Aritmii supraventriculare şi ventriculare; Aritmii paroxismale în sindromul WPW.	Amiodarona – preparat de elecție în profilaxia şi tratamentul paroxismelor de fibrilație atrială.
Sotalol	Aritmii supraventriculare.	
Bretiliu	Rezervat pentru tratamentul aritmiilor ventriculare, periculoase pentru viață.	Bretiliu – preparat de elecție în fibrilația ventriculară, când lidocaina şi cardioversia nu sunt eficiente.
Clasa IV	Aritmii supraventriculare (extrasistolii, fibrilație atrială, tahicardii paroxismale).	Verapamil – preparat de elecție în tahicardiile paroxismale supraventriculare (eficacitatea 85%).

În selectarea antiaritmicului se poate ține cont de câteva momente:

1. Selectarea se face ținând cont de eficacitatea preparatului în forma respectivă de aritmie (în unele forme de aritmii, unele preparate au o eficacitate de peste 80%, pe când eficacitatea medie a antiaritmicelor nu depăşeşte de obicei 50%).
2. Selectarea se face ținând cont de etiologia, patogeneza aritmiei şi patologia concomitentă, care a cauzat aritmia (în unele afecțiuni, antiaritmicul poate înlătura aritmia şi totodată diminuă manifestările maladiei de bază; exemple: cardiopatia ischemică însoțită de extrasistolie, tahicardie sau hipertensiunea arterială însoțită de extrasistolie. În aceste cazuri, preparat de elecție poate fi un β-adrenoblocant).
3. Uneori selectarea se face ținând cont de contraindicațiile pentru administrarea unui sau sau altui antiaritmic (exemplu: β-adrenoblocantele sunt contraindicate pacienților cu extrasistolii supraventriculare şi astm bronşic concomitent).

CONTRAINDICAȚII ŞI PRECAUȚII LA ADMINISTRAREA ANTIARITMICELOR

Preparatele antiaritmice	Contraindicațiile	Precauțiile
1	**2**	**3**
Clasa IA Chinidina	Bloc AV complet; Insuficiență cardiacă severă.	Multă prudență în: - insuficiență cardiacă; - hipotensiune arterială; - intoxicație digitalică; - hipo- sau hiperkaliemie.
Procainamida	Bloc AV complet; Insuficiență cardiacă severă; Starea de şoc; Hipotensiune arterială.	Prudență la astmatici.
Disopiramida	Adenom de prostată; Glaucom.	Prudență în insuficiență hepatică şi insuficiență renală din cauza riscului cumulării.
Clasa IB Lidocaina	Insuficiență hepatică severă; Bloc AV complet, Antecedente convulsive; Alergie la lidocaină.	Prudență la bolnavii cu leziuni miocardice importante.
Mexiletina	Tulburări severe de conducere în miocard.	Multă prudență în bradicardie, hipotensiune, insuficiență cardiacă, boli hepatice şi renale.
Moracizina	Bloc AV gr. II-III; Bloc de ramură; Şoc cardiogen.	Prudență extremă în boala nodului sinusal.
Fenitiona		Administrarea i/v impune prudență în prezența hipotensiunii, bradicardiei marcate, blocului AV şi insuficienței cardiace grave.
Clasa IC Flecainida	Bloc AV gr. II-III; Bloc de ramură complet; Aritmii ventriculare minore după infarct acut de miocard.	Prudență în caz de asociere cu β-adrenoblocante, amiodaronă, digitalice.
Propafenona	Disfuncție sinusală; Bloc AV gr.II-III.	Prudență sau se evită administrarea în: - bloc de ramură; - bradicardie marcată; - insuficiență cardiacă gravă; - insuficiență hepatică sau renală avansată; - intoxicație digitalică; - hipotensiune pronunțată; - bronhopneumonie obstructivă.
Clasa II β-adrenoblocan-tele	Bradicardie marcată; Bloc AV gr. II-III; Afecțiuni vasculospastice (sindromul Raynaud ş.a.); Astm bronşic; Şoc cardiogen; Insuficiență cardiacă	Prudență în: - diabet zaharat; - afecțiuni hepatice şi renale; - miastenie; - psoriazis.

1	2	3
Clasa III Amiodarona	Insuficiență cardiacă gr. III; Bradicardie sinusală; Bloc sinoatrial; Bloc AV gr. II-III; Boli ale tiroidei; Sarcina.	Introducerea i/v a amiodaronei trebuie evitată la bolnavii cu hipotensiune marcată sau în colaps cardiovascular.
Bretiliul	Stenoză aortală; Hipertensiune pulmonară severă sau alte stări, care sunt însoțite de diminuarea minut-volumului cardiac; Afecțiuni renale.	În timpul administrării este necesară monitorizarea tensiunii arteriale şi a electrocardiogramei.
Clasa IV Blocantele canalelor de calciu (Verapamil)	Insuficiență cardiacă moderată sau gravă, Bloc AV gr. II-III, Boala nodului sinusal; Fibrilație atrială sau fluter atrial cu sindromul WPW; Hipotensiune arterială (< 90 mm Hg presiunea sistolică); Şoc cardiogen.	În disfuncție ventriculară uşoară, administrarea trebuie făcută cu prudență şi numai sub control digitalic al deficitului de pompă.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIARITMICELOR

Preparatul	Reacții adverse uşoare	Reacții adverse severe
Chinidina	Diaree, grețuri, vertijuri, cefalee.	Asistolie, fibrilație ventriculară, efect cardiotoxic, trombocitopenie.
Disopiramida	Fenomene dispeptice, uscăciune în cavitatea bucală, retenție urinară.	Hipotensiune arterială, modificarea segmentului S T, agranulocitoză, psihoze.
Procainamida	Fenomene dispeptice, uscăciune în cavitatea bucală, retenție urinară.	Stază biliară, agranulocitoză, bloc de conducere, sindrom lupoid.
Lidocaina	Vertij, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială.	Stop cardiac, dereglări nervoase, lipotimie, convulsii.
Mexiletina	Tremor, bradicardie, fenomene dispeptice	Afectarea ficatului.
Tocainida	Fenomene dispeptice, hipotensiune arterială	Artrite, agranulocitoză, erupții cutanate, afectarea SNC.
Propafenona	Cefalee, vertijuri, dereglări ale vederii.	Bloc atrioventricular.
β-adrenoblocantele	Grețuri, diaree, hipotensiune arterială, convulsii.	Bloc de conducere intracardiacă, depresia segmentului ST.
Amiodarona	Grețuri, cefalee, dereglări ale vederii.	Alungirea intervalului PQ, alveolită, afectarea ficatului şi a glandei tiroide.
Blocantele canalelor de calciu	Vertijuri, slăbiciune generală, grețuri, hipotensiune arterială	Bradicardie, edeme.

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE UNOR ANTIARITMICE

Antiaritmi-cul	Preparatele cu care interacționează	Consecințele interacțiunii
1	2	3
Chinidina	Fenitoina Fenobarbitalul Rifampicina	Sporesc metabolizarea chinidinei prin inducție enzimatică, diminuându-i şi scurtându-i efectul.
	Cimetidina Propranololul	Diminuează clearance-ul chinidinei.
	Digoxina Digitoxina	Creşte concentrația glicozidelor cardiace cu sporirea riscului reacțiilor adverse.
	Nifedipina	Diminuarea concentrației în plasmă a chinidinei.
	Anticoagulantele indirecte (derivații cumarinici)	Creşte efectul anticoagulantelor şi riscul apariției hemoragiilor.
Procainamida	Preparatele anticolinergice (atropina etc.), antihistaminicele	Se intensifică efectele atropinice cu dereglări gastro-intestinale până la ileusul intestinal.
	Preparatele antihipertensive (la adm. lor i/v)	Interacțiune aditivă hipotensivă.
	Bretiliul	Se diminuează acțiunea inotropă a bretiliului, creşte riscul hipotensiunii arteriale.
	Pimozidul	Intensificarea aritmiilor, alungirea intervalului Q-T pe ECG.
Disopiramida	Alcoolul (în doze moderate, mari)	Poate contribui la apariția hipoglicemiei sau hipotensiunii arteriale ca consecință a interacțiunii aditive.
	Antidiabeticele orale, insulina	Creşte acțiunea hipoglicemică a preparatelor antidiabetice în urma efectului aditiv hipoglicemic.
	Inductorii enzimelor microzomiale hepatice	Diminuarea concentrației disopiramidei în plasmă cu diminuarea efectului.
	Preparatele anticolinergice	Se intensifică efectele atropinice în urma sumării acțiunii anticolinergice.
Lidocaina	Ajmalina, chinidina, amiodarona, verapamilul	Intensificarea acțiunii cardiodepresive a lidocainei.
	Propranololul Cimetidina	Creşte concentrația plasmatică a lidocainei (propranololul diminuiază fluxul sanguin hepatic, cimetidina inhibă metabolizarea lidocainei).
	Inhibitorii MAO	Se intensifică acțiunea local anestezică a lidocainei.
	Polimixina	Se intensifică acțiunea deprimantă a lidocainei asupra transmiterii neuro-musculare.
Mexiletina	Alte antiaritmice	Interacțiune aditivă asupra inimii cu creşterea riscului tulburărilor de conducere şi a deprimării pompei cardiace.
	Preparatele care alcalinizează urina – hidrocarbonatul de Na, acetazolamida, antiacidele	Alcalinizarea intensă a urinei poate diminua (încetini) eliminarea mexiletinei prin rinichi.
	Inductorii enzimelor microzomiale hepatice	Intensificarea metabolizării mexiletinei cu diminuarea concentrației plasmatice a ei.
	Teofilina	Se diminuează clearanceul mexiletinei, creşte concentrația ei în plasmă şi riscul apariției reacțiilor adverse.

1	2	3
Fenitoina	Sulfamidele Salicilații, fenilbutazona şi alte AINS	Deplasarea fenitoinei de pe proteinele plasmatice cu creşterea concentrației ei în plasmă.
	Cloramfenicolul Amiodarona Salicilamida Benzodiazepinele	Inhibă metabolizarea fenitoinei cu creşterea riscului reacțiilor adverse.
	Anticoncepţionalele orale	Diminuarea efectului anticoncepţionalelor orale.
	Doxiciclina	Diminuarea eliminării doxiciclinei.
	Varfarina Antidepresivele triciclice	Intensificarea biotransformării acestor preparate.
	Dexametazona Alcoolul etilic	Diminuarea concentrației fenitoinei în sânge.
Amiodarona	Digoxina	Creşte concentrația plasmatică a digoxinei datorită creşterii biodisponibilității ei, deplasării ei din țesuturi şi micşorării clearanceului digoxinei.
	Chinidina Procainamida Fenitoina Flecainida	Creşte concentrația plasmatică a acestor antiaritmice (a chinidinei – de 2 ori, a procainamidei – cu 60%).
	β-adrenoblocantele Blocantele canalelor de Ca	Deprimarea marcată a nodului sinusal, bloc AV şi hipotensiune arterială (asocierea nu este recomandată)
	Cimetidina	Creşte concentrația amiodaronei în plasmă.
	Anticoagulantele cumarinice	Amiodarona inhibă metabolizarea anticoagulantelor, crescând efectul anticoagulantelor.
	Diureticele de ansă, tiazidele	Creşte riscul aritmiilor cauzate de hipokaliemie.
	Anestezicele generale inhalatorii	Amiodarona intensifică hipotensiunea şi bradicardia refractară la atropină.
Verapamil	β-adrenoblocantele	Potențarea efectului inotrop – negativ, creşte riscul blocului AV şi al bradicardiei marcate.
	Digoxina	Creşte concentrația digoxinei în plasmă, datorită diminuării excreției renale, creşte riscul reacțiilor toxice la tonicardiac.
	Carbamazepina Teofilina	Creşte concentrația plasmatică a teofilinei, carbamazepinei. Creşte riscul efectelor neurotoxice a carbamazepinei.
	Anestezicele inhalatorii. Preparatele antiaritmice	Creşte riscul bradicardiei, blocului AV, a decompensării cardiace.
	Chinidina	Creşte riscul hipotensiunii şi apariției edemului pulmonar la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.
	Preparatele antihipertensive	Potențarea efectului hipotensiv.

DIURETICELE

Substanțe ce deprimă reabsorbția electroliților (în primul rând a Na^+ şi Cl^-) şi apei în tubii renali, mărind viteza şi volumul diurezei, ca rezultat se înlătură hidratația țesuturilor şi edemele.

CLASIFICAREA DIURETICELOR

Criteriile	***Clasificarea***
1	**2**
I. După locul acțiunii	▪ la nivelul glomerulelor: glicozidele cardiace, metilxantenele, vasodilatatoarele etc.; ▪ la nivelul tubilor proximali: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă; ▪ la nivelul ansei Henle (segmentul ascendent): furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă; ▪ la nivelul segmentului cortical al ansei Henle şi tubului distal: - diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; - preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ la nivelul segmentului terminal al tubilor distali şi tubii colectori: triamteren, amilorid, spironolactonă, canrenonă, eplerenonă; ▪ pe parcursul nefronului, dar preponderent în tubii proximali: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit.
II. După mecanismul de acțiune	♦ **cu acțiune asupra proteinelor membranare (receptori) specifice ale epiteliului tubilor renali**: ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă; ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele: clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid. ♦ **ce măresc presiunea osmotică în tubii renali**: ▪ diureticele osmotice: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit ▪ **inhibitorii enzimelor**: inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam; ▪ **antagoniştii competitivi ai hormonilor**: antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, eplerenonă, canrenonă; ▪ **alte preparate ce intensifică filtrarea glomerulară**: glicozidele cardiace, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.
III. După viteza apariției şi durata efectului	**A. cu acțiune rapidă şi de scurtă durată**: începutul – de la câteva minute până la 1 oră; durata – 2-8 ore: ▪ diureticele osmotice: manitol, ureea (carbamidă), glucoză, glicerină, sorbit; ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă; **B. cu acțiune şi durată medie**: începutul – peste 1 – 3 ore; durata – 8-24 ore: ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclotiazidă, butizidă, ciclopentiazidă; ▪ diureticele înrudite cu tiazidele: clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid; ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă **C. cu acțiune lentă şi durată lungă**: începutul – de la 2-4 ore până la 2-5 zile; durata – 2-7 zile: ▪ diureticele tiazidice: politiazidă; ▪ diureticele înrudite cu tiazidele: clortalidon; ▪ antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă,

1	2
IV. După intensitatea (potența) acțiunii	**A. diureticele cu efect marcat (elimină 10-35% Na):** ▪ diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit; ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrinonă; **B. diureticele cu acțiune de intensitate medie (elimină 5-10% Na):** ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele – clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă; **C. diureticele cu acțiune de intensitate slabă (elimină 0-5% Na):** ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid; ▪ antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă; ▪ glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.
V. După caracterul efectului obținut	**A. preparatele ce provoacă o diureză hidrică:** ▪ diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit; ▪ glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc. **B. preparatele care cresc eliminarea din organism a ionilor Na+, K+, Cl- - saluereticele**: ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă; ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrenonă; ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele - clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; **C. preparatele care sporesc eliminarea de Na+ şi blochează excreția ionilor de K+- diureticele economisitoare de kaliu:** ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid; ▪ antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.
VI. După acțiunea asupra stării acido-bazice	**A. diureticele care determină acidoză marcată:** ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă; **B. diureticele care determină acidoză metabolică moderată la administrare îndelungată în doze mari:** ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid; ▪ antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă. **C. diuretice care determină alcaloză metabolică moderată la tratament îndelungat în doze mari:** ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrenonă;
VII. După eliminarea K+ (concomitent şi Mg^{++})	**A. kaliuuretice cu efect marcat (diureza: kaliureza = 1:1):** ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele - clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă; **B. kaliuuretice cu efect mediu (diureza: kaliureza = 1: 0,75):** ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrenonă; **C. kaliuuretice slabe (diureza: kaliureza = 1: 0,25):** ▪ diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit. ▪ glicozidele cardiotonice, metilxantinele, vasodilatatoarele etc.

1	2
VIII. După eliminarea Ca^{++}	**A. diureticele care scad excreția Ca^{++} şi cresc calciemia:** ▪ diuretucele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele - clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; **B. diureticele care cresc excreția Ca^{++} :** ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrenonă; ▪ diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit; ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă.
IX. După acțiunea asupra concentrației acidului uric în sânge	**A. diureticele care măresc concentrația acidului uric în sânge:** ▪ diureticele de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, acid etacrinic, indacrenonă; ▪ diureticele tiazidice: hidroclortiazidă, ciclopentiazidă, meticlotiazidă, ciclotiazidă, butizidă, politiazidă; ▪ preparatele înrudite cu tiazidele – clortalidon, clopamid, indapamid, xipamid, metolazon; ▪ inhibitorii carboanhidrazei: acetazolamidă, sultiam, metazolamidă. **B. diureticele care nu acționează asupra concentrației acidului uric în sânge:** ▪ diureticele osmotice: manitol, carbamidă, glucoză, glicerină, sorbit. ▪ antagoniştii necompetitivi ai aldosteronului: triamteren, amilorid; ▪ antagoniştii competitivi ai aldosteronului: spironolactonă, canrenonă, eplerenonă.

DIURETICELE OSMOTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
1	2
Mecanismul de acțiune	Diureticele osmotice cresc presiunea osmotică în sânge cu atragrea lichidului în patul vascular → cresc VSC → intensifică fluxul renal şi filtrația glomerulară → cresc presiunea osmotică în tubii proximali şi segmentul descendent îngust al ansei Henle → intensifică fluxul urinei prin nefron → rețin rebsorbția primară a apei şi secundară a Na → diureză apoasă.
Efectele	Diureticele osmotice exercită: - efect diuretic; - efect deshidratant; - efect dezintoxicant; - Manitolul şi preparatele similare cresc excreția practic a tuturor electroliților – Na+, K+, Ca++, Mg++, Cl-, HCO3- şi fosfaților. - Diureticele osmotice influențează şi parametrii funcționali: cresc fluxul renal prin diferite mecanisme cu o modificare variată a vitezei filtrației renale.
Farmacocinetica	- nu se absorb la administrare internă; - se indică intravenos prin perfuzie; - se distribuie preponderent în patul vascular; - nu se metabolizează; - se supun filtrației glomerulare, fără o secreție şi reabsorbție tubulară importantă; - se elimină timp de 30-60 min.
Indicațiile	- edem cerebral (numai nu în traume şi procese inflamatorii); - edem pulmonar (de regulă de origine toxică şi nu cardiovasculară); - diureza forțată în intoxicații acute cu toxine sau medicamente dializabile; - profilaxia şi tratamentul insuficienței renale acute cauzate de spasmul vaselor renale („rinichi de şoc”); - stări de şoc în combustii, peritonite, osteomielite, sepsis, pentru dezintoxicare; - glaucom (în criză sau intervenții oftalmologice); - edem laringian de origine alergică şi inflamatoare.

1	2	
Contraindicaţiile	- anurie, obstrucţie mecaniscă urinară; - afecţiuni renale grave; - insuficienţă cardiacă acută şi cronică (îndeosebi ventriculară stângă); - insuficienţă hepatică (ureea);	- hiponatriemie, hipokalieme, hipocloremie; - ictus hemoragic, hemoragie subarahnoidiană; - cu precauţie în insuficienţa cardiovasculară nemanifestă.
Reacţiile adverse	- deshidratare, hiponatriemie; - fenomenul rebound (ureea); - cefalee, greaţă, vomă; - flebite, tromboze;	- acutizarea sau manifestarea insuficienţei cardiace, edemului pulmonar; - insuficienţă renală acută.

DIURETICELE TIAZIDICE ŞI ÎNRUDITE

Parametrii	*Caracterizarea*	
Mecanismul de acţiune	Preparatele se secretă în tubii proximali, iar apoi: - inhibă reabsorbţia activă a Na şi pasivă a Cl; - dereglează procesele de producere şi utilizare a energiei (glucozei); - în doze mari inhibă carboanhidraza.	
Efectele	- cresc diureza; - neînsemnat diminuie viteza filtraţiei glomerulare şi fluxului renal; - micşorează competitiv excreţia uraţilor cu acutizarea gutei; - cresc reabsorbţia Ca ce duce la hipercalciemie, secundar mărind excreţia Mg; - micşorează toleranţa la glucoză, majorează nivelul glucozei în sânge şi acutizează diabetul zaharat; - efect paradoxal în diabetul insipid şi enureza nocturnă prin amplificarea acţiunii hormonului antidiuretic.	
Farmacocinetica	- se indică dimineaţa de stomacul gol; - se absorb bine cu o biodisponibilitate de 60-80%; - se cuplează cu proteinele plasmatice40-65%; - penetrează bine în diferite ţesuturi, îndeosebi indapamida şi clortalidonul (Vd mare); - practic nu se supun metabolismului; - se elimină sub formă neschimbată; - $T_{0,5}$ circa 5-10 ore pentru hidroclortiazidă, ciclometiazidă, dar mai mare pentru alte preparate.	
Indicaţiile	- insuficienţa cardiacă cronică (monoterapie sau în asocieri); - hipertensiunea arterială esenţială şi simptomatică; - calciuria idiopatică, urolitiază (calculi oxalaţi în tubi); - diabetul insipid (forma nefrogenă); - enureza nocturnă; - glaucom; - edeme de diferită origine (fără dereglările filtraţiei glomerulare).	
Contraindicaţiile	- graviditatea (îndeosebi I trimestru); - alergie la preparate; - guta, hiperuricemia; - cu precauţie în: insuficienţă renală moderată, ciroza hepatică şi insuficienţa cardiacă (risc de aritmii), hipercreatininemie, dereglări electrolitice.	- ciroza hepatică decompensată; - diabetul zaharat; - insuficienţa renală avansată;
Reacţiile adverse	- hiponatriemie, hipokaliemie, hipokaligistie; - hipomagniemie, hipercalciemie; - hiperglicemie, hiperlipidemie, glucozurie; - hiperuricemie; - alcaloză hipocloremică; alcaloză hipokaliemică metabolică; - dereglări dispeptice (greaţă, vomă);	- fotosensibilizare, dermatite; - reacţii alergice cutanate (erupţii, prurit); - icter, pancreatită; - anemie hemolitică, trombocitopenie; - slăbiciune, oboseală, parestezii; - tromboze şi embolii vasculare.

ANTAGONIŞTII COMPETITIVI AI ALDOSTERONULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	Spironolactona, cuplându-se cu receptorii pentru aldosteron, → preîntâmpină efectele mineralocorticoidului, ale reabsorbției de schimb între Na şi K, cauzate de transcripția genelor ce cresc activitatea canalelor membranei apicale şi ATP-azei bazolaterale.
Efectele	Antagoniştii competitivi ai aldosteronului manifestă: - efect diuretic slab, - efect antihipertensiv, - efect anabolizant, - efect virilizant (similar cu cel al testosteronului). - Efectul diuretic se caracterizează prin eliminarea Na şi Cl cu un echivalent osmotic de apă. Scade excreția de K şi H. - Urina devine alcalină prin eliminarea bicarbonaților.
Farmacocinetica	- se indică după masă; - absorbția constituie 90%, iar biodisponibilitatea 30-70% datorită primului pasaj hepatic; - cuplarea cu proteinele plasmatice - 90%; - Vd – 0,05 l/kg; - se metabolizează în ficat, formând câțiva metaboliți activi (canreon – 70% din activitate); - se elimină 50% prin urină şi 50% prin bilă; - To,5 – 10-35 ore
Indicațiile	- hiperaldosteronismul primar (boala Conn, în cazul imposibilității intervenției chirurgicale); - hiperaldosteronismul secundar în ciroza hepatică, sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă etc.; - hipertensiunea arterială (în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie); - edeme la nou-născuți şi copii în primele luni de viață.
Contraindicațiile	- hiperkaliemie, hipercalciemie, hiponatriemie; - insuficiența renală acută; - insuficiența hepatică gravă; - graviditatea (I trimestru), lactația; - cu precauție în: insuficiența renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, în asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie.
Reacțiile adevserse	- hiperkaliemie, hiponatriemie; - acidoză metabolică; - dereglări dispeptice (greață, vomă, anorexie, diaree, xerostomie); - ginecomastie, impotență la bărbați; - hirsutism la femei; - somnolență, cefalee, erupții cutanate

ANTAGONIŞTII NECOMPETITIVI AI ALDOSTERONULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acţiune	- triamterenul şi amiloridul blochează canalele selective pentru Na, dereglând transportul pasiv al ionilor prin membrana apicală; - posibil, influenţează asupra proteinelor ce asigură transportul Na, iar reducerea secreţiei K este secundară.
Farmacocinetica	- se indică după masă; - absorbţia constituie 50-70% pentru triamteren şi 90% pentru amilorid; - se cuplează cu proteinele plasmatice peste 80%; - se metabolizează preponderent triamterenul; - triamterenul se elimină prin bilă, iar amiloridul prin urină, preponderent sub formă neschimbată; - To,5 constituie pentru triamteren – 1,5-2,5 ore, amilorid – 24 ore
Indicaţiile	- maladiile cardiovasculare cronice (hipertensiunea arterială etc.) - insuficienţa cardiacă cronică; - în asociere cu diureticele ce provoacă hipokaliemie.
Contraindicaţiile	- hiperkaliemie, hipercalciemie, hiponatriemie; - graviditatea (I trimestru), lactaţia; - insuficienţa hepatică gravă; - insuficienţa renală acută; **Cu precauţie în:** insuficienţă renală cronică, diabet zaharat, acidoză, la copii, în asociere cu preparatele de kaliu, inhibitorii enzimei de conversie.
Reacţiile adverse	- hiperkaliemie, hponatriemie; - acidoză metabolică; - dereglări dispeptice (greaţă, vomă, anorexie, diaree, xerostomie); **triamteren:** dureri musculare, anemie megaloblastică, hiperglicemie, hiperazotemie; **amilorid:** parestezii, colaps, dureri musculare, hiperglicemie.

INHIBITORII CARBOANHIDRAZEI

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acţiune	- inhibă carboanhidraza ce catalizează reacţia de hidratare şi deshidratare a acidului carbonic (H_2CO_3); - ulterior, nu are loc schimbul ionului de H cu Na; - inhibă carboanhidraza în alte ţesuturi (ochi, creier), cu micşorarea secreţiei de bicarbonat în umoarea apoasă şi licvorul cerebrospinal; - se pierd cantităţi importante de HCO_3, ce duce la o acidoză hipercloremică toxică, cu creşterea reabsorbţiei Na şi Cl în alte segmente ale tubilor renali; - efectul diuretic se micşorează la utilizarea continuă de câteva zile; - inhibă carboanhidraza din focarul epileptic.
Efectele	Inhibitorii carboanhidrazei manifestă efectele: - diuretic moderat de durată medie, care diminuează repede la utilizarea timp de câteva zile (3-5 zile); - antiglaucomatos; - antisecretor gastric; - antiepileptic.
Indicaţiile	- glaucom; - pentru alcalinizarea urinei; - alcaloză metabolică; - epilepsie; - formele acute ale maladiei alpiniştilor; - unele forme de paralizie periferică hipocalciemică; - hiperfosfatemie gravă (pentru excreţia fosfaţilor)
Contraindicaţiile	- hipersensibilitate la sulfonamide; - insuficienţă hepatică gravă, ciroză hepatică; - insuficienţă renală; - insuficienţa suprarenalelor;
	- precauţii la bolnavii cu diabet zaharat, acidoză, graviditate, afecţiuni medulare.
Reacţiile adverse	- acidoză metabolică hipercloremică; - fosfaturie şi hipercalciurie cu formarea de calculi renali; - hipokaliemie, hiponatriemie; - somnolenţă şi parestezii la doze mari; reacţii alergice (febră, erupţii, nefrită interstiţială, mielosupresie).

DIURETICELE DE ANSĂ

Parametrii	***Caracterizarea***
Mecanismul de acțiune	- blochează grupele tiolice (SH) ale enzimelor celulelor epiteliale a părții ascendente a ansei Henle cu inhibarea proceselor energetice (fosforilării oxidative şi glicolizei) ce diminuie reabsorbția activă a ionilor de Na, Cl şi parțial K; - relaxează musculatura netedă a vaselor cu intensificarea sintezei prostaglandinelor (I_2, E_2) cu creşterea fluxului renal şi filtrației glomerulare; - inhibă carboanhidraza (mecanism secundar); - inhibă reabsorbția activă a Mg şi ulterior a Ca.
Efectele	- majorarea diurezei datorită intensificării eliminării Na (primar), K,Cl, Mg, Ca; - diminuarea tonusului vascular, îndeosebi a venelor, cu reducerea postsarcinii; - creşterea fluxului renal şi filtrației glomerulare; - micşorarea presiunii arteriale (acțiune natriuretică, reducerea volemiei, diminuarea tonusului vascular)
Indicațiile	- insuficiența cardiacă acută sau cronică refractară; - insuficiența renală acută cu oligurie sau anurie, profilaxia ei; - insuficiența renală cronică; - edem pulmonar şi cerebral; - hipertensiunea arterială, urgențele hipertensive; - intoxicațiile acute cu toxine dializabile; - criza glaucomatoasă; - insuficiența coronariană acută pe fondal de hipertensiune arterială; - ciroză hepatică cu ascită; - hipercalciemia esențială (idiopatică) şi în hipercalciemia indusă de hipervitaminoza D.
Contraindicațiile	- hipokaliemia şi hiponatriemia marcată; - alcaloza; - starea de deshidratare şi hipovolemie; - ciroza hepatică decompensată (stare de precomă sau comă); - intoxicația cu digitalice; - coma diabetică; - glomerulonefrita acută; - lactația (acidul etacrinic); - copii până la 2 ani; - hipersensibilitatea la preparat.
Precauțiile	- insuficiența cardiacă gravă; - la pacienții cu diabet, gută; - primul trimestru al gravidității; -la asocierea cu aminoglicozidele, cefalosporinele (creşte pericolul oto- şi nefrotoxicității, efectului miorelaxant); - la asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidiene şi steroidiene.
Reacțiile adverse	- hipokaliemie, hiponatriemie, hipocalciemie, hipomagniemie; - deshidratare, alcaloză hipocloremică; hipercalciurie; - hiperuricemie, hiperazotemie, hiperglicemie; - ototoxicitate (la utilizarea i/v şi de doze mari); - nefrotoxicitate, formarea de calculi renali (fosfați şi oxalați de calciu); - reacții alergice; - dereglări dispeptice; - creşterea toxicității glicozidelor cardiace.
Farmacocinetica	- absorbție bună cu o biodisponibilitate de 60-70%; - cuplarea cu proteinele plasmatice peste 95%; - difuziune şi distribuție în spațiul interstițial, greu difuzează întracelular datorită ionizării la pH-ul interstițial slab bazic; - se metabolizează parțial prin glucuronoconjugare cu eliminare biliară; - se elimină preponderent sub formă neschimbată prin urină (circa 75% şi parțial prin bilă şi scaun (circa 25%); - $T_{0,5}$ din sânge 0,5-1,5 ore.

DOZELE ŞI UNELE CARACTERISTICI ALE ACȚIUNII DIURETICELOR
(după V. Kukes, 1999 cu modificări)

Preparatele	*Calea de administ-rare*	*Doza medie, g*		*Acțiunea*		
		Unimomen-tană	*24 ore*	*debut, ore*	*maximum, ore*	*durata, ore*
Acetazolami-dă	intravenos	0,125	0,5	2 – 5 min	10 – 15 min	4 – 5
	intern	0,25 – 0,5	0,5	1 – 1,5	2 – 4	6 – 12
Furosemid	intravenos	0,02 – 0,06	până la 0,3	5 – 10 min	20 – 60 min	2 – 4
	intern	0,04 – 0,12	până la 0,5	30 – 60 min	1 – 2	6 – 8
Acid etacrinic	intravenos	0,05	0,2	5 – 15 min	15 – 30 min	2 – 3
	intern	0,05 – 0,2	0,2 – 0,4	20 – 40 min	1 – 2	4 – 8
Hidroclor-tiazidă	intern	0,025 – 0,2	până la 0,2	1 – 2	2 – 4	6 – 12
Ciclometia-zidă	intern	0,25 – 2 mg	0,25 – 4 mg	2 – 4	6 – 12	18 – 24
Clopamidă	intern	0,02 – 0,04	0,02 – 0,06	1 – 3 (3 –5*)	4 – 6	8 – 24
Clortalidon	intern	0,025 – 0,2	0,025 – 0,4	2 – 4	2 – 4	24 – 72
Amilorid	intern	0,005 – 0,02	până la 0,04	2 – 4	6 – 10	12 – 24
Triamteren	intern	0,025 – 0,1	până la 0,2	2 – 4	2 – 4	7 – 9
Spironolac-tonă	intern	0,025 – 0,1	0,075 – 0,3	2 – 3 zi	4 – 5 zi	2 – 3 zile după suspendare
Manitol	intravenos	1 – 1,5 g /kg	până 140 – 180	10 – 20 min	30 – 60 min	4 – 5
Carbamidă	intravenos	0,5 – 1 g /kg	până 140 – 160	15 – 25 min	30 – 60 min	5 – 12

Notă: * - în insuficiența cardiacă gravă

INFLUENȚA DIURETICELOR ASUPRA FUNCȚIEI RINICHILOR
(după V. Kukes, 1999 cu modificări)

Preparatele	*Filtra-ția glome-rulară*	*Reabsorbția tubulară*				*Eliminarea cu 100 ml urină*						*Excreția Na^+, %*	*Modificarea pH urinei (norma - pH=6)*
		I	II	III	IV	H_2O	Na^+	K^+	Ca^{++}	Cl^-	HCO_3^-		
Tiazidele	scade		0		0	+++	+++	+++	–	+++	++	5 – 8	6,5 – 7,4
Furosemid	creşte		– –	–	0	++++	+++	+++	+	++++	+	15 – 25	6
Acid etacrinic	scade				0	++++	+++	++	+	++++	+ –	15 – 25	6
Diureticele osmotice	cresc		0	0	0	++++	++	+	+	++	+	5 – 10	6,5
Acetazola-midă	scade		0	0		++	++	+++	+	+ –	++++	3 – 5	8,2 – 8,5
Clortalidon	scade		0	– –	0	+++	+++	+++	–	+++		5 – 8	
Clopamidă	scade		0	– –	0	+++	+++	+++	–	+++		5 – 8	
Amilorid	scade	0	0	0	– –	++	++	–	–	++		3 – 5	6 – 7
Triamteren	scade	0	0	0	– –	++	++	–	–	++	+	3 – 5	6 – 7
Spironolac-tonă	scade	0	0	0	– –	++	+++	–	–	+++	+ –	3 – 5	6

Notă: I – segmentul proximal; III – segmentul cortical al ansei Henle;
II – sectorul ascendent al ansei Henle; IV – segmentul distal;
(–) – micşorarea; (+) – majorarea; (0) – fără influențare.

INTERACȚIUNILE DIURETICELOR

Preparatele	*Interacțiunea*	*Efectele*	*Mecanismele*
1	2	3	4
Tiazidele	**Digoxina**	Majorarea eficacității şi/sau toxicității digoxinei, aritmii.	Hipokaliemia, provocată de tiazide.
	Chinidina	Majorarea eficacității şi/sau toxicității chinidinei.	Ridicarea pH-ului urinei, încetinirea eliminării chinidinei.
	Remediile antihipertensive	Amplificarea efectului hipotensiv.	Sumarea efectelor hipotensive.
	Preparatele de litiu	Majorarea toxicității preparatelor de litiu.	Majorarea reabsorbției tubulare a litiului.
	α,β-adrenomimeticele	Micşorarea eficacității adrenomimeticelor.	Diureticele scad sensibilitatea peretelui vascular față de adrenomimetice.
	Barbituricele	Potențarea efectului hipnotic, diminuarea efectului diuretic.	Efectul inductiv al barbituricelor.
	Antidiabeticele orale (derivații sulfonilureei)	Diminuarea efectului hipoglicemic. Diminuarea efectului diuretic.	Competiția pentru cuplarea cu proteinele sanguine.
Acid etacrinic	**Aminoglicozidele (AG)**	Amplificarea oto- şi nefrotoxicității AG.	Efect toxic aditiv.
	Cefaloridina (ceporina)	Amplificarea toxicității cefaloridinei.	Efect toxic aditiv.
	Anticoagulantele indirecte	Amplificarea acțiunii anticoagulantelor.	Deplasarea din legătura cu proteinele.
	Chinidina	Majorarea eficacității şi/sau toxicității chinidinei.	Încetinirea eliminării chinidinei.
Furosemid	**Aminoglicozidele (AG)**	Amplificarea oto- şi nefrotoxicității AG.	Efect toxic aditiv. Majorarea nivelului AG în sânge ca rezultat al dereglării secreției renale.
	Cefaloridina (ceporina)	Amplificarea toxicității cefaloridinei.	Acțiune toxică aditivă.
	Indometacina	Diminuarea efectului diuretic.	Inhibarea excreției tubulare. Reținerea apei, provocată de indometacină (interacțiunea cu prostaglandinele).
	Acid acetilsalicilic	Diminuarea efectului diuretic.	Competiția pentru transportul tubular. Interacțiunea cu prostaglandinele.
	Clofibrat	Amplificarea diurezei, mialgii.	Competiția pentru cuplarea cu proteinele plasmatice.
	Glicozidele cardiace	Majorarea riscului de dezvoltare a intoxicației.	Eliminarea ionilor de potasiu.
	Propranolol	Amplificarea efectului β-adrenolitic.	Scăderea legării propranololului cu proteinele plasmatice, micşorarea excreției renale, majorarea concentrației în sânge.
	Insulina	Micşorarea activității insulinei şi salureticului.	Antagonism.

1	2	3	4
Spironolactonă	**Indometacina, acid acetilsalicilic**	Diminuarea efectului diuretic.	Interacţiunea cu prostaglandinele.
	Digoxină	Creşterea concentraţiei digoxinei.	Inhibarea secreţiei tubulare a digoxinei.
	Remediile antihipertensive	Amplificarea efectului hipotensiv.	Interacţiunea la diferite nivele a reglării presiunii arteriale.
	Hormonii corticosuprarenalelor, tiazidele	Amplificarea efectului diuretic.	Sinergism.
	Clofibrat	Diminuarea eficacităţii diureticelor.	Amplificarea secreţiei hormonului antidiuretic.
	Carbutamida	Diminuarea efectului diuretic.	Competiţia pentru cuplarea cu proteinele plasmatice.
Acetazolamidă	**Clorura de amoniu**	Efectul acetazolamidei diminuează sau se inhibă.	Micşorarea pH-ului urinei.
	Acidul clorhidric	Diminuarea efectului diuretic.	Creşte concentraţia ionilor de hidrogen.
Furosemid, acid etacrinic, hidroclortiazidă	**Digitalicele**	Potenţarea efectului diuretic.	Sinergism în acţiune asupra reabsorbţiei tubulare.
Hidroclortiazidă	**Rezerpină, clonidină, bendazol**	Potenţarea efectului hipotensiv.	Micşorarea VSC şi eliminarea sodiului din peretele vascular.

INTERACŢIUNILE ÎNTRE DIURETICE

Preparatele	***Interacţiunea***	***Efectele***	***Mecanismele***
Furosemid, acid etacrinic, acetazolamidă, hidroclortiazidă	Economisitoarele de potasiu (triamterenul, amiloridul)	Preîntâmpinarea hipokaliemiei, amplificarea efectului diuretic.	Diureticele - economisitoare de potasiu amplifică natriureza şi diminuă kaliureza.
Furosemid, acid etacrinic	Manitol	Potenţarea efectului diuretic.	Reţinerea de către manitol a filtratului în nefron.
Hidroclortiazidă, acid etacrinic	Aminofilina, teofilina, teobromina	Potenţarea efectului diuretic.	Majorarea filtraţiei glomerulare de către aminofilină.
Furosemid	Clorura de amoniu	Potenţarea efectului diuretic.	Clorura de amoniu înlătură alcaloza hipocloremică.

ACȚIUNILE BIOLOGICE ALE DIURETICELOR

Preparatele	*Efectele extrarenale*
Hidroclortiazidă, furosemid	Majorarea evidentă a rezistenței osmotice şi peroxide în caz de hemoliză osmotică, peroxidă în experiență.
Acid etacrinic	Diminuarea hemolizei osmotice în experiență.
Diureticele osmotice	Nu influențează rezistența eritrocitelor în hemoliza acidă.
Hidroclortiazidă, furosemid, acid etacrinic (mai pronunțată)	Acțiune analgezică.
Furosemid, acid etacrinic	Acțiune antipiretică.
Diureticele de ansă	Activitate anticanceroasă şi capacitatea diureticelor de a majora evident acțiunea anticanceromatoasă a preparatelor citostatice.
Furosemid	Efect obiectiv pozitiv în tratamentul bolnavilor cu lupus, exemă,dermatită şi urticărie.
Tiazidele	Acțiune diabetogenă.

REZISTENȚA LA DIURETICE

Cauzele şi mecanismul	Căile de înlăturare
1. Nerespectarea regimului de dozare duce la micşorarea efectului.	1. Respectarea dozării.
2. Utilizarea necontrolată a sodiului scade eficacitatea.	2. Utilizarea controlată a sodiului.
3. Uremia diminuează reacția la diureticele de ansă, care sunt acizi organici. În acest caz, ei nu pot ajunge la locul de acțiune, din cauza creşterii concentrației acizilor organici endogeni, care blochează pompa secretoare.	3. Se învinge, prin majorarea dozelor diureticelor sau prin asocierea unui diuretic cu alt mecanism de acțiune (tiazide).
4. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) micşorează efectul natriuretic al diureticelor de ansă. Ele blochează efectele hemodinamice renale ale diureticelor prin inhibiția sintezei prostaglandinelor.	4. Această situație se învinge prin: a) întreruperea administrării AINS, dacă e posibil; b) utilizarea dozelor mai mari ale diureticelor de ansă sau administrarea mai frecventă; c) combinarea diureticelor de ansă cu tiazidele sau metolazonul.
5. Insuficiența cardiacă subcompensată (ICS): - în ICS, dar mai ales în cea decompensată, este scăzută absorbția diureticelor orale cu micşorarea concentrației sanguine; - unii pacienți cu ICS, înşişi pot fi rezistenți la administrarea intravenoasă a diureticelor, printr-o modificare neclară a farmacodinamicii preparatului.	a) Efectul se ameliorează prin administrarea intravenoasă sau a dozelor mari orale (500mg de furosemid) sau asocierea cu tiazidele sau metolazonul; b) Utilizarea dozelor mari intravenos sau administrarea mai frecventă de doze mai mici intravenos, sau perfuzie scurtă intravenoasă a unui diuretic de ansă – sunt metode strategice inițiale pentru a depăşi efectul slab. Dacă însă pacientul cu funcția renală relativ normală nu reacționează la doza de furosemid 400-500mg intravenos (sau alte diuretice în doze echivalente), atunci adăugăm un al II diuretic din tiazide sau metolazon, sau un remediu ce micşorează postsarcina ca hidralazina sau captoprilul pentru obținerea unui efect diuretic adecvat.

Cauzele şi mecanismul	**Căile de înlăturare**
Refracteritatea precoce, se dezvoltă peste câteva zile de terapie diuretică şi este mai frecvent cauzată de: a) activarea bruscă a neuromediatorilor (angiotensinei II, aldosteronului, catecolaminelor, vasopresinei etc.); b) reacţia de răspuns la hipovolemia marcată cu retenţia "ricoşet a natriului" cu restabilirea homeostazei.	Se recomandă asocierea cu inhibitorii enzimei de conversie (chiar şi în caz de hipotensiune, în doze mici sau foarte mici).
Refracteritatea tardivă survine peste câteva luni de tratament continuu şi de regulă, este cauzată de hipertrofia celulelor epiteliale ca răspuns la reabsorbţia crescută a electroliţilor.	Refracteritatea poate fi combătută prin: a) limitarea strictă a sării (dar nu a lichidului); b) utilizarea diureticelor numai intravenous (bolus 40-80 mg furosemid cu perfuzie ulterioară a 10-40 mg/oră timp de 48 ore); c) folosirea dozelor mari de diuretice; d) crearea condiţiilor suplimentare de normalizare a presiunii arteriale (suspendarea vasodilatatoarelor, folosirea la necesitate a prednisolonului, perfuzia de dopamină); e) normalizarea profilului neurohormonal (prescrierea IEC, spironolactonei etc.); f) normalizarea nivelului proteinelor (200-400 ml albumină); g) la nivele normale ale presiunii arteriale- prescrierea preparatelor inotrop pozitive; h) combinarea mai multor diuretice cu diferite locuri şi mecanisme de acţiune (se constată potenţierea acţiunii).

Pentru o acţiune eficientă e necesar ca diureticul să ajungă la locul de acţiune. În unele situaţii poate surveni refracteritatea cauzată de: progresarea maladiei (în insuficienţa cardiacă etc.); apariţia sau progresarea insuficienţei renale; dezvoltarea hipotensiunii arteriale; creşterea activităţii sistemelor neurohormonale; instalarea dereglărilor electrolitice şi acido-bazice, hipoproteinemiei; toleranţei la diuretice.

SELECŢIA DIURETICELOR ÎN DIVERSE PATOLOGII

Cu retenţia lichidului	**Fără retenţia lichidului**
1. Edem pulmonar, cerebral – manitolul, furosemidul, acidul etacrinic, carbamida. 2. Insuficienţă cardiacă (ventriculară stângă) – furosemidul, acidul etacrinic, aminofilina. 3. Insuficienţă cardiacă cronică – hidroclortiazida, clopamida, furosemidul, acidul etacrinic. 4. Insuficienţă renală acută – furosemidul, acidul etacrinic, manitolul – profilactic. 5. Ciroză cu ascită – furosemidul, acidul etacrinic, tiazidele şi netiazidele (spironolactona). 6. Edemul gravidelor – furosemidul.	1. Intoxicaţii acute – manitolul, carbamida, furosemidul, acidul etacrinic. 2. Hipertensiunea arterială - tiazidele şi netiazidele, spironolactona, triamterenul, amiloridul, furosemidul, acidul etacrinic. 3. Glaucom – furosemidul (în criză), acetazolamida. 4. Epilepsie – furosemidul, acetazolamida. 5. Diabetul insipid – hidroclortiazida. 6. Dezechilibrul electroliţilor; în hipokaliemie – triamterenul, spironolactona, amiloridul.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN DEREGLĂRILE ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC

CLASIFICAREA
A. Soluțiile cristaloide **1. Soluțiile saline:** ▪ izotone: - simple- soluția 0,9% clorură de sodiu; - polielectrolitice - soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer–Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.; ▪ hipotone: - simple - soluția clorură de sodiu 0,45% şi/sau cu glucoză; - polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.; ▪ hipertone – clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%. **2. Soluțiile nesaline** – soluțiile glucoză şi fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.
B. Sărurile minerale ▪ Preparatele kaliului – kaliu clorid, kaliu hidrocarbonat, kaliu acetat, asparcam, panangină. ▪ Preparatele natriului – natriu clorid, natriu hidrocarbonat, natriu acetat, natriu lactat, natriu citrat. ▪ Preparatele calciului – calciu clorid, calciu gluconat, calciu carbonat, calciu levulinat etc. ▪ Preparatele magneziului – magneziu sulfat, magneziu clorid, magneziu oxid, magneziu hidroxid, asparcam, panangină.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN DESHIDRATAREA IZOTONĂ

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
1	2
	Soluția izotonă NaCl
Proprietățile farmacologice	- conține 154 mmol Na şi 154 mmol Cl în 1000 ml soluție; - reprezintă constituienți normali ai lichidului extracelular (preponderent) şi esențiali pentru menținerea echilibrului electrolitic; - menține presiunea osmotică a plasmei şi lichidului extracelular (e necesar de menționat că se menține timp scurt în patul vascular cu difuziune în spațiul extracelular, din care cauză efectul de substituție este de scurtă durată, cu pericol de hiperhidratare extracelulară).
Indicațiile	- substituient al volumului sângelui circulant (plasmei) după hemoragii etc.; - deshidratare izotonă; - solvent (dizolvarea şi/sau diluarea) preparatelor medicamentoase; - alcaloză hipocloremică.
Contraindicațiile	- deshidratare hipertonă; - hipernatriemie, hipoproteinemie, hipokaliemie; - predispoziție la edem pulmonar, cerebral; - insuficiență cardiacă congestivă; - hipoglicemie; - stări de acidoză; - insuficiență renală.
Reacțiile adverse	- febră, tahicardie, hipertensiune arterială; - cefalee, amețeli, nelinişte, slăbiciune; - riscul acidozei la utilizare îndelungată; - reacții anafilactoide la infuzia preparatelor cu temperaturi joase, necalitative (prezența impurităților). - edeme, dispnee; - dureri locale, abcese;
Regimul de dozare	- în deshidratarea izotonă se administrează în dependență de gradul acesteia, de la 1,5 la 3 l/m^2 (la 70 kg – 2,7-5,4 l) cu o viteză adecvată gravității deshidratării (cu cât e mai gravă situația cu atât mai mare este viteza de perfuzie); - în şocul hemoragic, volumul de soluție este de 2-3 ori mai mare decât volumul sângelui pierdut. În primele 2 ore se introduc 2-3 l soluție, iar restul pe parcursul următoarelor 24 ore. Trebuie de menționat, că efectul este scurt şi de intensitate moderată, din care cauză se asociază cu substituienții plasmatici; - la utilizarea îndelungată a soluției izotone de NaCl se recomandă de substituit 1/3 volum cu bicarbonat sau lactat de sodiu;

1	2
	- ca dizolvant, se folosesc volume comparativ mici de soluție izotonă (2-20 ml), iar pentru diluare în perfuziile intravenoase-volume mai mari (100-500 ml), în dependență de situația clinică.
Soluția 0,9% NaCl în 5% glucoză	- conține suplimentar 55 g glucoză; - se administrează după aceleaşi indicații ca şi soluția izotonă, cu viteza de 70 picături/min. sau 3 ml/kg/oră (210 ml/oră).
Soluția Ringer	- conține în 1000 ml 147,1 mmol Na^+, 4 mmol K^+, 2,25 mmol Ca^{++}, 156,6 mmol Cl; - se indică în deshidratarea izotonă şi ca solvent şi diluant; - este contraindicată în hipernatriemie, hipercloremie; - se utilizează prin perfuzie cu viteza de 120-180 picături/min. până la 3000 ml/24 ore.
Soluția Ringer lactat	- conține 129,9 mmol Na^+, 5,36 mmol K^+, 1,84 mmol Ca^{++}, 117,7 mmol Cl^-, 27,2 mmol lactat în 1000 ml soluție, - se utilizează ca substituient a volumului sângelui circulant şi în formele uşoare de acidoză; - este contraindicată în deshidratarea hipertonă şi acidoza lactică; - în şocul hemoragic se indică în volume de 2-3 ori mai mari ca pierderile de sânge, cu o viteză de 2,5 ml/min. până la 2500 ml (în caz de pierderi masive de lichide eficacitatea se reduce, din care cauză se asociază cu dextrani, sânge).
Ionosteril	- conține în 1000 ml 137 mmol Na^+, 4 mmol K^+, 1,65 mmol Ca^{++}, 1,25 mmol Mg^{++}, 110 mmol Cl, 36,8 acetat; - se utilizează cu o viteză de 3ml/kg/oră (210 ml/oră), iar în cazuri grave până la 500 ml timp de 15 min.; - se pot folosi şi un şir de preparate similare ca ionosteril D5 (în loc de acetat conține glucoză), ionosteril F5 (fructoză în loc de glucoză) şi ionosteril KS (conține K^+ 15 mmol şi sorbit).
Rehidron	- conține 93,9 mmol Na^+, 33,5 mmol K^+, 93,5 mmol Cl, 11,7 mmol citrat, glucoză 10 g la 1000 ml; - destinat pentru rehidratarea orală, îndeosebi la copii, în deshidratările uşoare sau medii (exicoză gradul I-II) în caz de gastrite, enterite, diaree; - contribuie la o corecție rapidă a deficitului kaliului, corecția acidozei, mai rar provoacă meteorism (datorită conținutului redus de glucoză); - este contraindicat în voma intensă,exicoză de gradul II-III, şoc hipovolemic sau infecțios-toxic, anurie, insuficiență renală, insuficiența dizaharidă congenitală, insuportabilitatea laptelui de vacă; - reacțiile adverse se constată, de regulă, la nerespectarea volumului de soluție ingerat. La utilizarea rapidă poate surveni voma (e necesar de o micşora viteza de administrare). În caz de insuportabilitate a glucozei se poate intensifica diareea. Se mai pot constata edeme, pastozitate, creşterea exagerată a masei corporale, hipernatriemie; - dozarea se efectuează la copii în dependență de gradul exicozei şi masa corpului (în exicoza de gradul I se indică câte 250 ml la 5 kg corp, iar gradul II – 400 ml la 5 kg corp).
Glucosolan	- este un preparat similar rehidronului care conține 90 mmol Na^+, 20,1 mmol K^+, 62,85 mmol Cl, 11,9 mmol bicarbonat, 20 g glucoză; - spre deosebire de rehidron conține mai puțin potasiu cu o corecție a nivelului kaliului la a 5 zi ce se manifestă prin retenția normalizării scaunului; - datorită conținutului sporit de glucoză mai frecvent poate provoca meteorism, nelinişte; - indicațiile şi regimul de dozare sunt similare rehidronului.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN DESHIDRATĂRILE HIPOTONE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
Soluțiile hipertone: clorură de natriu (5%; 5,85%; 10%; 20%)	
Proprietățile farmacologice	- soluția 5,85% este molară şi conține 1 mmol/ml NaCl; - reprezintă un substituient al ionilor de sodiu; - poate fi folosită ca substituent plasmatic; - manifestă efect deshidratant şi antimicrobian.
Indicațiile	- hiponatriemie marcată (hipocloremie); - deshidratare hipotonă; - gargarisme în anginele catarale; - tratamentul local al plăgilor în chirurgie.
Contraindicațiile	- hipervolemie; - hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă; - insuficiență renală; - edeme periferice şi edem pulmonar; - toxemia gravidelor.
Regimul de dozare	- deficitul de natriu se determină după formula: $Na\ (mmol) = (Na_{normă} - Na_{real}) \times G(kg) \times 0{,}2$. Inițial, se introduce ½ din cantitatea de sodiu, apoi restul. Se preferă soluția 5% NaCl, cu viteza 1ml/m^2/min.
Reacțiile adverse	- hipernatriemie, care se manifestă prin sete, nelinişte, slăbiciune, hiperpnee, iar la depăşirea nivelului sodiului de 170 mmol/l (mEq/l) se instalează coma.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN DESHIDRATĂRILE HIPERTONE

Preparatele	*Caracterizarea preparatelor*
Soluția hipotonă (0,45%) clorură de sodiu	- conține la 1000 ml soluție 31 mmol Na^+ şi Cl, 33,8 g glucoză; - se utilizează preponderent pentru restabilirea apei pierdute în deshidratările hipertone (deshidratarea intracelulară); - volumul de apă (soluție hipotonă) necesar pentru restabilirea echilibrului se determină după formula: $V(apă\ ml) = (Na^+_{real} - Na^+_{normal}) / Na^+_{normal} \times G(kg)\ X\ 0{,}2$; - glucoza este utilizată în metabolism ca resursă energetică.
Ionosteril HD5	- conține la 1000 ml 68,5 mmol Na^+, 2 mmol K^+, 0,62 mmol Ca^{++}, 0,82 mmol Mg^{++}, 73,4 mmol Cl, 55 g glucoză; - se indică în deshidratarea hipertonă, precum şi ca solvent şi diluant pentru medicamente; - este contraindicat în deshidratarea hipotonă, hiperhidratare, hiperglicemie, edeme; - se foloseşte cu viteza de 3 ml/kg/oră (210 ml/oră) până la 2000 ml/zi
Ionosteril HF 10	- este indentic cu ionosteril HD5 cu substituirea glucozei cu fructoză.
Soluțiile nesaline 5%; 10%; 20% şi 40% glucoză	- se indică în pierderi renale şi extrarenale de apă; - soluțiile de 5% se administrează cu viteza de 70 pic/min (3ml/kg/oră); 10% - 60 pic/min (2,5 ml/kg/oră); 20% - 40 pic/min (1,7 ml/kg/oră); 40% - 20 pic/min (0,8 ml/kg/oră).

CLASIFICAREA PREPARATELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL DEREGLĂRILOR ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Medicaţia acidifiantă (utilizată în tratamentul alcalozelor)	Medicaţia alcalizantă (utilizată în tratamentul acidozelor)
▪ amoniu clorid, ▪ natriu clorid, ▪ kaliu clorid, ▪ acid clorhidric, ▪ L-arginină, L-lizină, ▪ acid ascorbic, ▪ spironolactonă.	▪ hidrocarbonat de natriu, ▪ acetat de natriu, ▪ citrat de natriu, ▪ lactat de natriu, ▪ trometamol.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ALCALOZELOR

Preparatele	*Caracterizarea preparatelor*
L-arginina clorhidrat	- se livrează în fiole soluţie molară (21,07%) 20 ml ce conţine câte 1 mmol/ml clor şi L-arginină; - este utilizată în tratamentul alcalozei metabolice grave care nu poate fi corectată prin NaCl sau KCl din cauza limitării introducerii cationilor; - L-arginina conţine H^+ şi Cl fără alţi cationi, de aceea este utilă în tratamentul alcalozei grave; - se indică în alcaloză, insuficienţă hepatică cu hiperamoniemie. - este contraindicată în acidoze; - volumul necesar pentru administrare se determină după formula: V ml concentrat = exces de baze x 0,3 x G (kg). E necesar de suplimentat până la 50 mmol kaliu din cauza pierderilor.
Soluţia 0,1-0,2 N acid clorhidric	- se utilizează în cazurile grave de alcaloză aditivă (100 ml HCl + 900 ml 5% glucoză); - Vml concentrat = surplusul de baze x 3 x G (kg); - este indicată în cazurile cu insuficienţă renală în doza – 125mEq/250 ml timp de 3 ore. - Administrarea se face într-o venă centrală.
Soluţia NaCl 0,9% şi 5.85%	Vezi preparatele utilizate în tratamentul deshidratărilor
Soluţia KCl 4%- 20ml	- preparatul se indică în hipokaliemie, alcaloză hipokaliemică, supliment la soluţiile infuzabile fără kaliu; - printre contraindicaţiile preparatului putem constata: hiperkaliemia, hipercloremia, oliguria, anuria, prudenţă în insuficienţa cardiacă; - se preferă administrarea soluţiei molare (7,4% , 1ml = 1mmol KCl). Dacă nu sunt contraindicaţii, se recomandă câte 20-30 mmol K^+/oră sau 100-150 mmol K^+/zi.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ACIDOZELOR

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
1	**2**
	Bicarbonat de natriu
Proprietăţile farmacologice	- intră în reacţii directe cu valenţele acide (H^+) $NaHCO_3 + H^+ = H_2O + CO_2 + Na^+$ - acţionează rapid, preponderent în spaţiul intravascular şi extracelular; - cantitatea de $NaHCO_3$ necesară pentru a majora pH cu 0,1 este cu atât mai mare cu cât această diferefnţă se face pentru valori mai scăzute ale pH (6,9-7,0) faţă de cele apropiate de normă (7,3-7,4). De aici devine clar, de ce la un pH <7 e foarte dificil de refăcut pH, iar la pH >7,3 e pericol de alcaloză metabolică.

1	2
Indicațiile	- acidoza metabolică
Contraindicațiile	- alcaloza metabolică; - hipokaliemia, hiponatriemia; - stările ce nu necesită supliment de natriu (insuficiența cardiacă, edemul pulmonar, edemele generalizate, eclampsia etc.)
Reacțiile adverse	- alcaloză metabolică; - edem pulmonar; - încărcare hidro-sodică şi osmotică; - agravarea insuficienței circulatorii ("paradox venos" ca rezultat al creşterii $PvCO_2$) cu micşorarea aportului de oxigen, odată cu majorarea necesității (activarea fosfofructochinazei); - risc de aritmii în alcaloză; - acidoză intracelulară.
Regimul de dozare	- volumul necesar de bicarbonat pentru administrare se calculează după: Vml ($NaHCO_3$ 8,4%)= deficit de baze x 0,3 x G (kg) Vml ($NaHCO_3$ 4%) = deficit de baze x 0,6 x G (kg) Vml ($NaHCO_3$ 1,4%)= deficit de baze x 1,0 x G (kg) 6 ml = 1 mmol HCO_3. Dacă nu sunt datele de laborator, se administrează nu mai mult de 75-100 mmol bicarbonat. 1000 ml $NaHCO_3$ de 8,4% conține câte 1000 mmol Na^+ şi HCO_3; de 4% - 476,2 mmol Na^+ şi HCO_3 , iar de 1,4% - 166,75 mmol Na^+ şi HCO_3. Intravenos se recomandă 200-500 ml/zi 1,4%; 200 ml/zi 4% şi 75-100 ml 8,4%. Oral se indică câte 8-10 g/zi.
Lactat, acetat şi malat de sodiu	
Proprietățile farmacologice	- au acțiune antiacidotică prolongată prin metabolizarea lactatului, acetatului cu formarea de HCO_3, care cuplează ionii de hidrogen cu o compensare treptată a acidozei; - eficacitatea terapeutică este mai redusă decât a $NaHCO_3$, deoarece acidoza împiedică metabolizarea rapidă a lactatului; - se administrează oral, câte 2-4 g/zi, sau intravenos soluție molară (18,66%) lactat de sodiu; - utilizarea este contraindicată la bolnavii cu hepatite, întrucât poate mări lactacidemia.
Trometamol (trisamina, tris, THAM)	
Proprietățile farmacologice	- acționează ca bază aminată care după reacția cu apa rezultă: $THAM + H_2O = THAMH^+ + OH^-$; - ionul OH interacționează cu CO_2 cu formarea de HCO_3; - hidroliza depinde de pH-ul mediului. Astfel la un pH=6,9, 1 litru THAM 0,3M corespunde la 270 mEq HCO_3; şi numai la 210 mEq la pH = 7,40; - trometamolul difuzează mai bine (55% din greutatea corporală) față de $NaHCO_3$ (33%) cu o alcalinizare mai mare a spațiului intracelular; - la molaritate egală, puterea de alcalinizare e mai mică ca a bicarbonatului; - un avantaj al preparatului este conținutul mic de natriu (29 mEq/l); - dezavantajele preparatului se consideră inhibiția respirației, inducerea unei hiperosmolarități prin $THAMH^+$; - se administrează intravenos în doza 250-750 ml/zi (necesarul se poate determina după formula – Vml 0,3% THAM = G x excesul de baze şi constituie aproximativ 8,3 ml/kg)

SUBSTITUIENȚII DE VOLUM PLASMATIC

CLASIFICAREA
A. Soluțiile cristaloide ▪ **1. Soluțiile saline:** **a) izotone:** ▪ simple - soluția 0,9% clorură de sodiu; ▪ polielectrolitice - soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer – Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc. **b) hipotone :** ▪ simple - soluția clorură de sodiu 0,45% şi/sau cu glucoză; ▪ polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.; **c) hipertone** : ▪ soluția clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%. ▪ **2. Soluțiile nesaline** – soluțiile glucoză şi fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.
▪ **B. Soluțiile coloidale** **1. Dextranii:** ▪ cu masă moleculară mică - neopolividon, manitol, sorbitol; ▪ cu masă moleculară medie - dextran 40; ▪ cu masă moleculară mare - dextran 70. **2. Amidonurile** – hidroxietilamidon. **3. Polimerii polipeptidici -** poligelina, oxipoligelatina, gelatina polisuccinat. **4. Preparatele sângelui** – albumina umană, plasma.

PREPARATELE SÂNGELUI CA SUBSTITUIENȚI PLASMATICI

Parametrii	*Caracteristica*
Albumina umană	- Soluția izotonă de 5% de albumină umană acționează ca substituent de plasmă în condiții de hipovolemie. - Soluția hipertonă de 10 şi 20% - acționează prin aport de proteină şi reface volemia.
Indicațiile	- pentru refacerea volumului plasmatic în şocul hemoragic, traumatic etc.; - în prezența hipoproteinemiei – în combustii, după intervenții chirurgicale sau când se produc pierderi acute de sânge, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, pancreatita acută, procese supurative cronice, afecțiuni gastro-intestinale.
Regimul de dozare	- Soluția izotonă de albumină umană se întroduce inițial în volum de 500 ml, cu viteza de 50-60 picături pe minut, repetând eventual după necesitate. - Doza recomandată, în stările însoțite de hipoproteinemie, pentru soluția hipertonă de albumină umană este de 200-300 ml (câte 100 ml în cel puțin 30 minute).
Contraindicațiile	Albumina este contraindicată în: anemia gravă, insuficiența cardiacă severă, hipersensibilitate la preparat.
Precauțiile	- Bolnavii traumatizați necesită supraveghere, deoarece creşterea presiunii arteriale poate declanşa hemoragii. - În caz de deficit de pompă cardiacă sau hipertensiune arterială este necesară prudență, iar perfuzia trebuie efectuată lent (apare risc de supraîncărcare circulatorie şi edem pulmonar).
Reacțiile adverse	Rareori provoacă: - salivație, greață, vomă, - dureri lombare, - urticarie, reacții febrile, - şoc anafilactic.

FARMACOLOGIA CLINICĂ A DEXTRANILOR 40 ŞI 70

Parametrii	***Caracteristica***
1	**2**
Farmacodi-namia	Sunt polizaharide formate prin unirea unui număr mare de molecule de glucoză prin legături alfa-1,6 prin acțiunea unor bacterii asupra zaharozei. În soluții, au o vâscozitate şi presiune osmotică similare plasmei. La administrarea i/v, de rând cu volumul administrat, contribuie la atragerea lichidului din spațiul extracelular (până la 20-25 ml la 1 g substanță) în lumenul vascular cu creşterea volumului sângelui circulant. Ca rezultat survin efectele: **- efect de volum** – restabilesc volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat şi prin volumul de lichid atras din țesuturi. Prin ambele mecanisme efectul se realizează pe parcursul a perioadei de înjumătățire, iar apoi se bazează în principal pe volumul de soluție administrată; **- efect hipertensiv** – creşte presarcina, debitul cardiac, presiunea arterială; **- *efect antitrombotic*** – micşorează vâscozitatea şi hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația şi oxigenarea tisulară; **- efect diuretic** – prin creşterea VSC intensifică fluxul renal şi filtrația glomerulară; **- efect detoxicant** – prin creşterea VSC (produce hemodiluție, cu reducerea concentrației relative a toxicului şi accelerarea eliminării lui prin acțiune diuretică).
Farmacocine-tica	Se administrează i/v, cu persistarea în sistemul circulator. **Dextran –40** – efectul maxim peste 90 min. Fracțiile cu masă sub 20000 se elimină rapid prin rinichi ($T_{0,5}$-15 min.), iar $T_{0,5}$ în sânge – 8-12 ore. Timp de 24 ore se elimină circa 70 – 80% preparat sub formă neschimbată prin rinichi şi parțial prin intestin. Efectul este intens timp de 3-4 ore, urmând ca apoi să fie echivalent doar cu volumul de substituent administrat. **Dextran – 70** - are un efect de substituție mai intens şi mai durabil, prin faptul că se menține mai mult timp în sânge, cu o eliminare mai lentă (după 24 ore rămân circa 40%, peste 48 ore – 20-25%; 4 zile 8-10% cu eliminarea deplină timp de 5-7 zile). Se elimină prin urină circa 40-60%.
Indicațiile	1) tratamentul şi profilaxia şocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc. 2) maladiile cauzate de dereglări ale microcirculației; 3) profilaxia şi tratamentul trombozelor şi tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynaud, chirurgia vasculară şi plastică, cardiochirurgie; 4) tratamentul intoxicațiilor în combustii, peritonite etc.; 5) hipotensiunea arterială acută.
Contraindica-țiile	1) insuficiența cardiacă avansată; 2) insuficiența renală cu oligurie sau anurie; 3) traumele cerebrale cu hipertensiune intracraniană; 4) ictus hemoragic; 5) diatezele hemoragice, trombocitopenia; 6) reacții alergice la preparat.
Reacțiile adverse	1) reacții alergice sau anafilactoide (prurit, urticarie, artralgii, până la şoc anafilactic); 2) micşorarea coagulabilității la doze mari; 3) supraîncărcarea circulației sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficiență cardiacă; 4) acidoză la administrarea de volume mari (îndeosebi pentru dextran 70); 5) reacția de pseudoaglutinare.
Regimul de dozare	1) în stările de şoc se recomandă 500 – 1500 ml, în depepndență de tipul şi gravitatea şocului (maxim 1,5g/kg/zi), cu o viteză de 15-70 picături/min. La utilizări repetate - câte 300-500 ml/zi (nu mai mult de 10ml/kg/zi) cel mult 5 zile.

FARMACOLOGIA CLINICĂ A DEXTRANILOR CU MASĂ MOLECULARĂ MICĂ

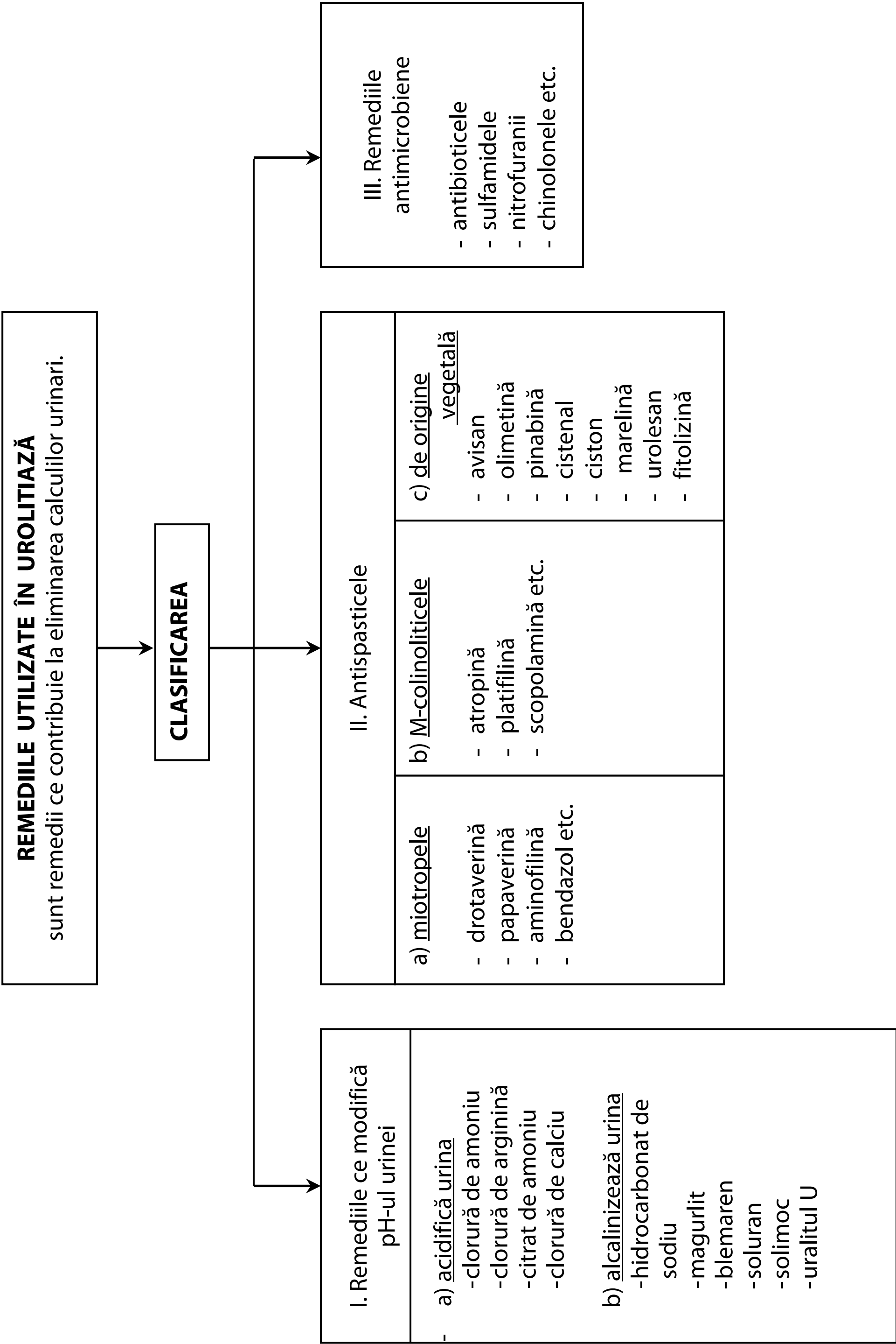
Parametrii	*Caracteristica*
Farmacodinamia	**Neopolividon (neohemodez)** Reprezintă o soluție 6% de polivinilpirolidon cu masa moleculară până la 6000, cu conținut de ioni de natriu, kaliu, calciu, magneziu, clor cu un pH= 5,2-7.0. La administrarea i/v creşte VSC (dar mai puțin ca dextranii 40 şi 70) cu adsorbția toxinelor pe suprafața lui **Posedă efecte:** - **efect detoxicant** –mai marcat ca la dextranii 40 şi 70, prin adsorbția toxinelor şi creşterea VSC (produce hemodiluție cu reducerea concentrației relative a toxicului şi accelerează eliminarea lui prin acțiune diuretică); **- efect diuretic marcat** – prin creşterea VSC intensifică fluxul renal şi filtrația glomerulară; **- efect de volum-** restabileşte volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat şi prin volumul de lichid atras din țesuturi (acest efect este mai slab ca la dextranii 40 şi 70); durata efectului de volum este mică (câteva ore); **- efect hipertensiv** – creşte PA, debitul cardiac, presarcina (efect mai slab ca la dextranii 40 şi 70) **- efect antitrombotic** – micşorează vâscozitatea şi hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația şi oxigenarea tisulară (efect mai slab ca la dextranii 40 şi 70);
Farmacocinetica	Se administrează i/v, cu creşterea VSC . Datorită moleculelor mici se filtrează în glomerule şi se elimină comparativ rapid din organism, timp de 6 ore. Efectul dezintoxicant survine peste 10-15 min.
Indicațiile	- intoxicații în peritonite, combustii, boala actinică, postoperatorii, infecțiile gastrointestinale, septicemie, boala hemolitică şi toxemiile nou-născuților etc. - intoxicații cu medicamente şi toxine dializabile; - toxicoza gravidelor; **Eficacitatea este comparativ mai mică în:** - tratamentul şi profilaxia şocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.) - maladii cauzate de dereglări ale microcirculației; - profilaxia şi tratamentul trombozelor şi tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynaud, chirurgia vasculară şi plastică, cardiochirurgie; **Enteral se indică:** - în infecțiile gastrointestinale acute, toxico-infecțiile alimentare; - în insuficiența hepatică sau renală acută; - în toxicoza gravidelor etc.
Contraindicațiile	- insuficiența cardiacă avansată congestivă; - alergii grave; - hemoragii intracraniene; - astmul bronşic; - nefrita acută.
Reacțiile adverse	- la administrare rapidă - hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee; - la administrarea internă - greață, vomă; - sunt descrise cazuri de dermatoză papuloasă difuză, hepatosplenomegalie.
Regimul de dozare	Se administrează prin perfuzie i/v 300-500 ml, cu viteza de 40-80 picături pe min. La copii - în doze de 5-10 ml/kg (sugari - 60 ml; sub 2 ani – 100 ml; 5-10 ani – 150 ml; 10-15 ani – 200 ml în 24 ore). Intern, se indică câte 5g în 100 ml apă fiartă de 1-3 ori/zi. Durata tratamentului se determină individual.

FARMACOLOGIA CLINICĂ A HIDROXIETILAMIDONULUI

Paranetrii	***Caracteristica***
Farmacodinamia	Este o mixtură complexă de *amilopectină hidroxilată* cu masa moleculară de 40000; 200000 şi 450000. Are proprietăţi coloidale asemănătoare celor ale albuminei umane, cu creşterea volumului plasmatic ceva mai mult decât cantitatea introdusă. Efectul se menţine 36 ore.
Farmacocinetica	Se administrează intravenos prin perfuzie. Moleculele cu masa mai mică de 50000 se elimină renal repede, iar cele mai mari sunt fragmentate. $T_{0,5}$ – 17 zile.
Indicațiile	- tratamentul şi profilaxia şocului hipovolemic: hemoragic, traumatic, combustional, septic; - hemodiluţia izovolemică
Contraindicațiile	- dereglări grave ca consecinţă a hemoragiilor; - insuficienţa cardiacă congestivă gravă; - insuficienţa renală asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă, dereglări ale coagulabilităţii.
Reacțiile adverse	- reacţii alergice sau anafilactoide; - greaţă, frisoane, prurit, febră, dureri musculare, cefalee etc.; - fenomene de tip gripal; - edeme ale extremităţilor inferioare; - micşorarea coagulabilităţii la doze mari; - supraîncărcarea circulaţiei sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficienţă cardiacă.
Regimul de dozare	În stările de hipovolemie şi şoc: - şocul hemoragic – până la 20 ml/kg pe zi (1500 ml /zi), cu viteza de 0,33 ml/kg/min., de regulă – 500-1000 ml; - şocul septic şi combustional – viteza de perfuzie este mai mică; - la copii - până la 15ml/kg/zi, cu o viteză de 0,25 ml/kg/min. În hemodiluţia izovolemică – câte 500 ml/zi, timp de 4-6 ore, mai rar -1000 ml/zi timp de 8-12 ore.

FARMACOLOGIA CLINICĂ A POLIMERILOR POLIPEPTIDICI

Parametrii	***Caracteristica***
Farmacodinamia	Poligelina şi preparatele asemănătoare obţinute din gelatina denaturată reprezintă un polimer, care formează o reţea, datorită legării prin punţi de uree, cu o masă moleculară de 35000 La administrarea i/v reface VSC cu circa 60% superior volumului iniţial datorită proprietăţilor coloidale şi osmotice. Preparatul, de asemenea ameliorează microcirculaţia şi proprietăţile reologice ale sângelui (deşi mai slab ca dextranii 40 şi 70), contribuie la dezintoxicarea organismului.
Farmacocinetica	După administrarea i/v, preparatul rapid difuzează prin peretele vascular, o parte fiind inclusă în procesele metabolice. Peste 2 ore, în sânge se determină 16,7%, 6 ore – 11,5%, 24 ore – 2%. Prin urină, timp de 24 ore, se elimină 40% din preparat, în următoarele 24 ore – 10%
Indicațiile	- şoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional etc.);
Contraindicațiile	- sensibilitatea la preparat; - insuficienţa cardiacă avansată; - asocierea cu sângele citrat.
Reacțiile adverse	- reacţii alergice cu erupţii urticariene, dispnee, hipotensiune, f.rar - şoc anafilactic; - suprasolicitarea circulatorie cu insuficienţă cardiacă etc.


REMEDIILE UTILIZATE ÎN UROLITIAZĂ
sunt remedii ce contribuie la eliminarea calculilor urinari.
CLASIFICAREA
I. Remediile ce modifică pH-ul urinei
a) acidifică urina
-clorură de amoniu
-clorură de arginină
-citrat de amoniu
-clorură de calciu
b) alcalinizează urina
-hidrocarbonat de sodiu
-magurlit
-blemaren
-soluran
-solimoc
-uralitul U
II. Antispasticele
a) miotropele
- drotaverină
- papaverină
- aminofilină
- bendazol etc.
b) M-colinoliticele
- atropină
- platifilină
- scopolamină etc.
c) de origine vegetală
- avisan
- olimetină
- pinabină
- cistenal
- ciston
- marelină
- urolesan
- fitolizină
III. Remediile antimicrobiene
- antibioticele
- sulfamidele
- nitrofuranii
- chinolonele etc.

CARACTERIZAREA REMEDIILOR UTILIZATE ÎN UROLITIAZĂ

Remediile ce alcalinizează urina	Spasmoliticele de origine vegetală
- Preparatele conțin citrat de sodiu, potasiu, magneziu, acid citric, bicarbonat de potasiu;	- Preparatele conțin uleiuri eterice, flavonoide şi alți compuşi, care contribuie la eliminarea calculilor şi la ameliorarea nefrolitiazei;
- Preparatele modifică pH-ul urinei până la valorile 6,2 – 7,0 şi în aşa fel contribuie la dizolvarea calculilor formați în urina acidă (uraților, oxalaților, produselor de sulfamide);	- În afară de efectul spasmolitic aceste remedii mai posedă: acțiune diuretică – cistenal, olimetina; acțiune antiinflamatoare – cistenal, olimetina, urolesan, marelina, fitolizina; acțiune colesecretorie – olimetina, urolesan.
- Se dozează individual, cu lingurițele de măsură, în 3 prize, câte 2 – 3 g la o priză;	- Se indică în: colică renală – avisan, urolesan, cistenal; nefrolitiază – cistenal, olimetina, marelina, pinabina, avisan, urolesan; colelitiază – olimetina, pinabina, urolesan.
- Controlul se efectuează cu ajutorul hârtiuțelor indicatoare, anexate la preparat, sub controlul medicului, cu corectarea dozei (la supradozare - se alcalinizează mult urina, dar în aşa condiții se pot forma alte tipuri de calculi (fosfați, carbonați).	- Contraindicații: nefrite – olimetina, pinabina; pielonefrite – pinabina; glomerulonefrite – cistenal; hepatite – olimetina; ulcer – olimetina.

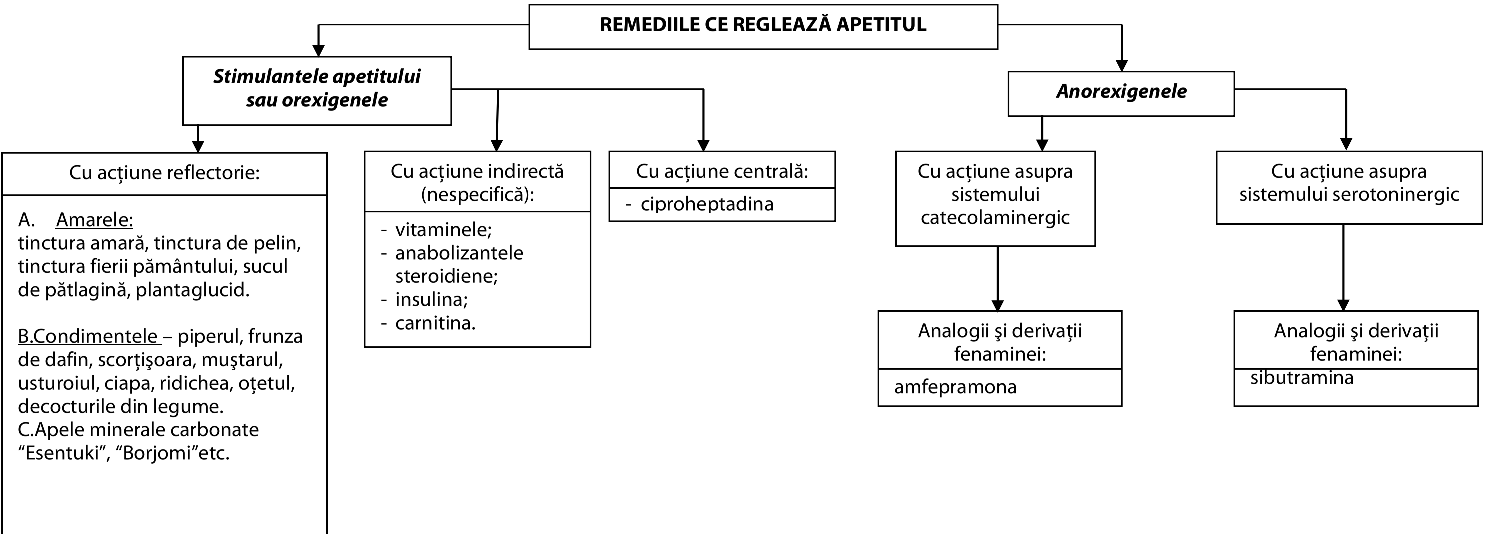
REMEDIILE UTILIZATE ÎN UROLITIAZĂ

Denumirea internațională	Sinonime	Formele de livrare
Clorură de amoniu	Ammonii chloridum, Amochlor, Acidamon	Pulbere
Bicarbonat de sodiu	Natrii hydrocarbonas, Natrium bicarbonicum, Natrium hydrocarbonicum	Comprimate a 0,3 şi 0,5 Fiole a 20ml sol. 4 %
Magurlit*	Magurlitum	Pakete a 2,0
Blemaren*	Blemarenum	Granule a 200,0 g în flacoane; Comprimate efervescente a 1,197; 0,8355 şi 0,9675
Soluran*	Soluranum	Flacoane a 300,0
Avisan	Avisanum	Comprimate obducte a 0,05
Olimetină*	Olimetinum, Enatin, Rovatin, Rovahol	Capsule a 0,5
Pinabină*	Pinabinum	Flacoane a 25 ml
Urolesan*	Urolesanum	Flacoane a 15 ml
Fitolizină*	Phytolysinum	Pastă în tuburi 50,0 şi 100,0
Uralit U*	Uralytum U	Granule a 280,0 în flacoane

Notă: * – preparate combinate

REMEDIILE CU INFLUENȚĂ ASUPRA TUBULUI DIGESTIV

Remediile ce modifică apetitul	- preparatele orexigene - preparatele anorexigene
Remediile cu influența asupra secreției glandelor tubului digestiv	- preparatele utilizate în hipofuncția glandelor tubului digestiv - preparatele utilizate în hiperfuncția glandelor tubului digestiv
Remediile cu influență asupra motilității tubului digestiv	- preparatele ce măresc motilitatea tubului digestiv - preparatele ce micşorează motilitatea tubului digestiv
Remediile ce modifică secreția şi excreția bilei	
Remediile hepatoprotectoare	
Remediile citoprotectoare ale mucoasei gastrice şi duodenale	
Remediile antiulceroase	



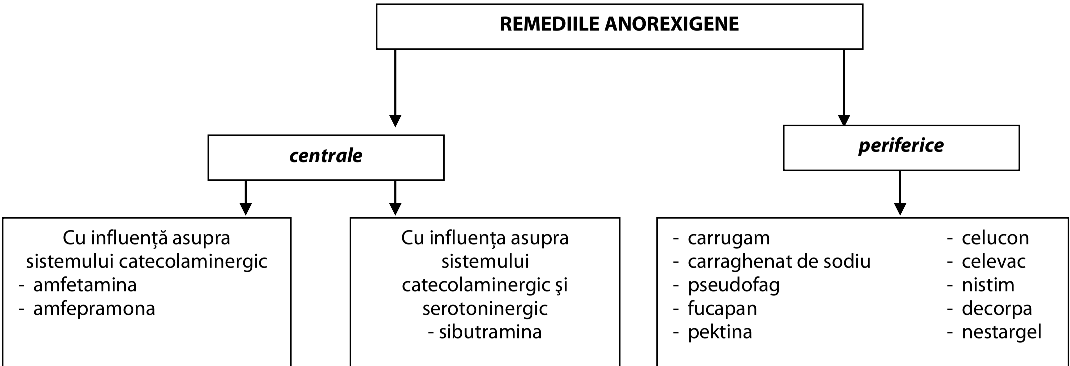
REMEDIILE OREXIGENE

Grupa de remedii	*Particularitățile de acțiune*
Amarele, condimentele	Preparate de origine vegetală ce conțin glicozide, uleiuri volatile, substanțe organice, vitamine etc, cu un gust amar ce excită receptorii gustativi ai mucoasei bucale şi limbii, cu stimularea reflectorie a centrilor foamei, creşterea secreției gastrice, apetitului şi ameliorarea digestiei. Eficacitatea este în mare măsură de ordin placebo, ea este mai relevantă la utilizarea repetată în urma formării unui reflex condiționat ca urmare a asocierii acestor preparate cu alimentele. Amarele, spre deosebire de condimente cresc secreția mai lent, dar mai stabil. Amarele nu exercită practic efect resorbtiv, spre deosebire de unele plante - cehină, nuca vomică, ce conțin chinină, stricnină ce posedă acțiune specifică şi toxicitate.
Apele minerale	Primul reflex, la utilizarea apelor minerale, apare în cavitatea bucală cu excitarea terminațiilor nervoase. Se constată creşterea cantității de salivă, modificarea reflectorie a funcțiilor tubului digestiv. Se consideră că excitarea mucoasei sectorului anterior al cavității bucale exercită influență preponderentă asupra stomacului, pe când a sectorului posterior şi rădăcinii limbii – asupra intestinului. Acțiunea reflectorie este mai marcată la menținerea mai îndelungată în cavitatea bucală a apelor minerale. Stimularea secreției gastrice este mai marcată în cazul când sunt folosite apele minerale reci, utilizate cu 5-10 min înainte de masă. Mai intens stimulează apetitul apele bogate în CO_2.
Preparatele cu acțiune indirectă	Anabolizantele steroidiene – măresc curba ponderală, dezvoltă musculatura striată, favorizează anabolismul proteic şi diminuiază catabolismul aminoacizilor prin retenția azotului, potasiului, şi fosforului. Efectul anabolizant este mai evident la nivelul muşchilor striați şi oaselor. Acesta a fost observat la sportivi, când creşte masa musculară, îndeosebi la asocierea de antrenamente cu efort muscular intens. Din aceste considerente, anabolizantele steroidiene sunt considerate ca substanțe dopante, interzise sportivilor. Vitamnele, de asemenea, contribuie la intensificarea proceselor metabolice, fiind ca coenzime, importante în realizarea metabolismului glucidic, proteic, lipidic. Insulina, datorită micşorării concentrației glucozei în sânge, excită aşa-numiții glicoreceptori cu stimularea centrului foamei. Este importantă de asemenea uşurarea captării glucozei, aminoacizilor şi lipidelor cu favorizarea proceselor anabolice. Carnitina este o substanță biogenă, extrasă din țesutul muscular care stimulează sinteza proteinelor, acizilor graşi, secreția sucului gastric şi apetitul.
Cu acțiune centrală (ciproheptadină)	Preparatul manifestă acțiune antiserotoninică, H_1-antihistaminică şi anticolinergică, precum şi influențează structurile hipotalamusului ce reglează apetitul. Se consideră ca rolul principal îi revine împiedicării acțiunii înhibitorii a serotoninei asupra poftei de mâncare. Se constată o creştere marcată a apetitului, a masei corporale cu 5-10%.

INDICAȚIILE ŞI POSOLOGIA OREXIGENELOR

Preparatul	*Indicatiile*	*Regimul de dozare*
1	**2**	**3**
Cu acțiune centrală Ciproheptadina	- anorexie de diferită origine (neurogenă, hormonală, etc) - caşexie canceroasă; - în perioada de reconvalescență.	La adulți câte 4 mg de 3-4 ori/zi. La copii – până la 6 luni cu precauție câte 0,4 mg/kg; 2-6 ani – 6 mg/zi; 6-14 ani – 12 mg/zi subdivizate în 3 prize. Curele durează 2-4 săptămâni.

1	2	3
Cu actiune reflectorie (amarele, condimentele)	- gastrite hipoacide; - gastrite atrofice cronice ; - hiporexie pe fundal de maladii neurologice, infecțioase etc.; - hiporexie după interventii chirurgicale; - hiporexie la debili, anemii la copii; - hipoaciditate funcțională la copii peste 2 ani.	Amarele pot fi administrate sub formă de tincturi în apă sau vin (vinuri amare, tonice) înainte de masă cu 10-20 min; - tinctura amară - câte 10-20 picaturi înainte de fiecare masa; la copii câte o picătură la fiecare an; - tincură de pelin - câte 15-20 picaturi înainte de fiecare masă; la copii câte o picătură la fiecare an; - infuzie din air (Rhizoma Calami) 10,0: 200 ml câte o lingură înainte de masă. - infuzie din trifoi (Folium Trifolii fibrini) în raport de 2 lingurițe de frunze la 200 ml apă fierbinte, câte ¼ pahar înainte de masă; - infuzie din păpădie (Radix Taraxaci) în raport o linguriță rădăcini la 200 ml apă fierbinte, câte ¼ pahar înainte de masă; - suc din pătlagină –câte o lingură înainte de masă ; - plantaglucidă –0,5-1g granule (1/2-1 linguriță) dizolvată în ¼ pahar cu apă înainte de masă; - specia amară –o lingură specie la 200 ml apă fierbinte, câte o lingură de infuzie înainte de masă.
Cu acțiune indirectă **Anabolicele steroidiene**	- la bătrâni cu stare de denutriție și cașexie; - după intervenții chirurgicale majore - combustii intense ; - osteoporoză, mai ales la bătrâni sau după tratament cortizonic prelungit; - copii cu hipotrofie prenatală sau în hipotrofii cauzate de hiporexie în diverse maladii; - nanism hipofizar (la băieți).	Eficacitatea terapeutică se apreciază ca slabă și este condiționată de o alimentație, bogată în proteine Nandrolona decanoat – câte 50 mg i/m la 2-3 săptămâni, 6-10 doze. La copii cu nanism hipofizar 0,6-1 mg/kg, o dată în 3-4 săptămâni, timp de 1-3 ani. Nandrolona fenilpropionat – câte 25-50 mg, o dată în 7-10 zile. La copii 1-1,5 mg/kg pe lună, câte ¼-1/3 din doza la 7-10 zile. Durata curei - 1,5-2 luni. Metandienona – de obicei, doza uzuală este de 5-10 mg (1-2 comprimate) înainte de masă. În primele zile (îndeosebi în cașexie, anorexie etc.), dozele zilnice pot constitui 20-30 mg. Pentru tratamentul de durată se recomandă 5 mg/zi, în cure de 4-8 săptămâni cu intervale de 1-2 luni. La copii - 0,1-0,15 mg/kg, subdivizată în 2 prize. Metandriol – sublingual câte 25-50 mg/zi, iar la copii câte 1-1,5 mg/zi, dar nu mai mult de 50 mg, în cure de 4 săptămâni, cu repetare la nevoie după 2-4 săptămâni.
Insulina	- anorexie după maladii grave; - hipotrofie marcată la copii după 6 luni până la 2 ani (rar); - preşcolari şi şcolari (în caz de refuz de administrare a hranei).	La şcolari şi preşcolari câte 1-2 UA s/c.
Cartinina	- copii cu hipotrofii; - anorexie după infecții, maladii neurologice, oncologice, intervenții chirurgicale majore; - nou-născuți cu masa corporală mică; - nou-născuți prematuri ce se află la alimentare parenterală.	La adulți - câte 0,5-2 g (1/2-2 linguri) de 2 ori/zi timp de 1-3 luni. La copii până la 1 an - 0,03 – 0,075 (4-10 picături sol.20%) de 3 ori/zi; 1-6 ani – 0,1 (14 pic); 6-12 ani – 0,2-0,3 (28-42 pic) de 2-3 ori/zi în cure de o lună. Soluția se poate dilua cu sol 5% glucoză sau suplimenta la sucuri, compot.



CARACTERIZAREA ANOREXIGENELOR

Grupul de preparat	***Particularitățile efectului anorexigen***	***Dezavantajele***
Anorexigenele centrale	- diminuează apetitul prin influența asupra centrilor superiori ai foamei și saturației; - provoacă o senzație de euforie ce creează o dispoziție psihic favorabilă micșorării prizei alimentare; - diminuează impulsurile care comandă ingestia sau mai repede se instalează senzația de sațietate; - modifică comportamentul alimentar ca urmare a influenței asupra sferei psihice, - suplimentează efectul anorexigen prin stimularea activității motorii și a tendinței de creștere a catabolismului; - deprimă sensibilitatea olfactivă ce contribuie la scăderea apetitului.	- diminuarea efectului la utilizarea îndelungată ce necesită majorarea dozelor cu creșterea riscului de reacții adverse; - e preferabilă utilizarea de scurtă durată și în caz de foame chinuitoare; - efect de excitație a SNC și cardiovascular, care de regulă, este proporțional cu efectul anorexigen; - nu se indică pe seară deoarece provoacă insomnie.
Anorexigenele periferice	- sunt substanțe hidrofile (celuloză, pectină, fibrină etc), care în mediu apos se măresc în volum și disting stomacul, dând senzația de sațietate; - preparatele ce conțin fibrină mai pot tampona aciditatea gastrică, diminuând și prin aceasta senzația de foame; - sunt inofensive și nu prezintă nici un fel de restricții; - stimulează peristaltismul intestinal combătând constipația, destul de frecvent întâlnită la obezi.;	- efectul nu este constatant; - au un efect mai redus ca cele centrale; - nu influențează asupra componentului psihic a poftei exagerate spre deosebire de anorexigenele centrale; - produc o senzație de discomfort gastric și dezgust ce le limitează utilizarea.

CARACTERIZAREA ANOREXIGENELOR CENTRALE

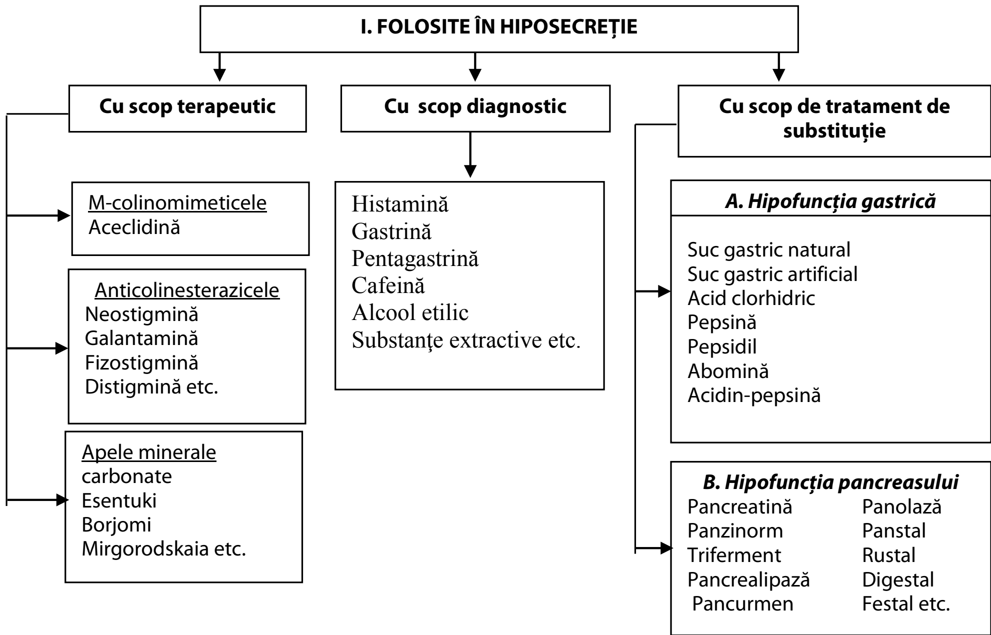
Parametrii	***Preparatele cu influență preponderentă***	
	Asupra sistemului catecolaminergic	***Asupra sistemului catecolaminergic şi serotoninergic***
1	**2**	**3**
Mecanismul de acțiune	Contribuie la eliberarea noradrenalinei şi dopaminei din terminațiile presinaptice, precum şi la micşorarea recaptării lor cu stimularea adreno- şi dopaminoreceptorilor din SNC cu inhibarea centrului foamei.	Preparatul împiedică recaptarea neuronală a noradrenalinei, serotoninei şi dopaminei cu activarea transmisiilor respective.
Efectul anorexigen	Se presupune că este cauzat, în principal, de diminuarea impulsurilor din centrul hipotalamic al foamei ce comandă actul de ingerare a alimentelor cu reducerea apetitului. Posibil, că şi modificarea comportamentului obezilor, de rând cu stimularea activității motorii şi a catabolismului suplimentează efectul anorexigen. Posibil, că are o oarecare importanță şi stimularea scoarței cerebrale, deşi este mai redusă ca la amfetamină. Efectul anorexigen este mai manifest la începutul tratamentului când în primele 4 săptămâni se poate pierde până la 0,5-0,75 kg/zi sau 3-6 kg/săptămâni, care ulterior scade, toleranța dezvoltându-se după 6-8 săptămâni, când consumul de alimente creşte, bolnavul revenind treptat la greutatea inițială. Sunt manifestate concomitent şi unele efecte de stimulare centrală şi circulatorie deseori nedorite.	- creşte senzația de sațietate cu reducerea cantității de alimente; - intensifică termogeneza (indirect prin activarea beta-3-adrenoreceptorilor); - efectul se amplifică la asocierea cu o dietă hipocalorică; - masa corporală se diminuie în mediu cu 5-10% cu un efect maxim aproximativ peste 6 luni şi rămâne constantă timp de un an; - concomitent în organism se determină micşorarea nivelului trigliceridelor, colesterolului total, (LDL) lipoproteinelor de densitate mică, cu creşterea concentrației lipidelor de densitate mare (HDL).
Indicațiile	- tratamentul adjuvant al obezității, în asociere cu un regim dietetic respectiv; - poate fi folosiți în: - obezitatea psihogenă; - obezitatea constituțională; - obezitatea feminină parapubertară şi a menopauzei, - obezitatea iatrogenă (în tratamentul cortizonic); - obezitatea asociată unor maladii (diabet zaharat, artroze).	- greutate supraponderală (IMC $\geq$27 kg/m^2) cu prezența factorilor de risc (hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperlipidemie); - obezitate alimentară (IMC $\geq$ 30 kg/m^2), inclusiv şi la asocierea factorilor de risc.

1	2	3
Contraindicațiile	- la persoanele cu labilitate psihică; - la pacienții cu tendință la dependență medicamentoasă; - la hipertensivi şi în cazul hipertensiunii pulmonare; - la bolnavii cu cardiopatie ischemică, insuficiența cardiacă, aritmii, hipertiroidism, glaucom; - în primul trimestru de sarcină; - în timpul alaptării; - copiilor sub 12 ani; - nu se asociază cu alte anorexigene şi inhibitorii MAO; - ulcer gastroduodenal, insuficiență hepatică.	- sensibilitate la preparat; - la bolnavii cu glaucom, hipertiroidism; - în caz de labilitate psihică sau risc de dependență medicamentoasă; - copii până la 16 ani, cu precauție până la 18 ani, - graviditate, lactație; - feocromocitom; - asocierea cu inhibitorii MAO şi antidepresivele în maladii obstructive ale arterelor periferice; - maladii psihice, anorexia şi bulimia psihică neurologică; - maladii cardiovasculare (cardiopatie ischemică, aritmii, hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă, vicii congenitale etc.); - maladii cerebrovasculare (ictus etc.); - insuficiență hepatică
Reacțiile adverse	- insomnie, nervozitate, cefalee, depresie; - uscăciune în gură, greață, constipație, sudorație; - tahicardie, aritmii; - risc de dependență; - toleranță; - erupții cutanate.	- xerostomie, greață, constipație, diaree, anorexie; - somnolență, insomnie, amețeli, nelinişte, cefalee, nervozitate, parestezie, convulsii, tahicardie, palpitație, creşterea TA, vasodilatație cu senzație de căldură; - trombocitopenie, maladia Henoch-Schonlein; - nefrită interstițială acută, glomerulonefrită mezangiocapilară; - sudorație; - creşterea ASAT, ALAT, LDH, fosfatazei alcaline, gama-glutamiltranspeptidazei, bilirubinei.
Regimul de dozare	Amfepramona – 25-50 mg 2 ori/zi (dimineața şi la prânz) cu 30- 60 minute înainte de masă. Preparatele retard (75 mg) se indică cu 2-3 ore înainte de prânz. Se efectuează cure a câte 3-8 săptămâni pentru a evita toleranța şi dependența.	Sibutramina - se indică o dată/zi dimineața. Doza inițială constituie 10 mg (în caz de toleranță redusă se începe cu 5 mg). Dacă după 4 săptămâni masă corporală nu scade cu 5% doza se majorează până la 15 mg/zi. Tratamentul cu sibutramină se asociază cu dietă şi exerciții fizice. Durata tratamentului un an.
Farmacocinetica		- absorbție rapidă (circa 77%); - se supune primului pasaj hepatic cu formarea a 2 metaboliți activi; - Cmax - peste 1,2 ore a sibutraminei şi 3-4 ore a metaboliților; - concentrația stabilă se atinge peste 4 zile; - se cuplează intens cu proteinele (97%-sibutramina, 94%-metaboliții); - se distribuie rapid în organism; - $T_{0,5}$-1,1 ore pentru sibutramină şi 14-16 ore pentru metaboliți; - metaboliții activi se supun hidroxilării şi conjugării cu formarea de metaboliți neactivi ce se elimină prin rinichi.

FORMELE DE LIVRARE A OREXIGENELOR ŞI ANOREXIGENELOR

Preparatul	***Sinonime***	***Forme de livrare***
Orexigene		
Tinctură amară		Flacoane a 25 ml
Tinctură de pelin		Flacoane a 25 ml
Specie amară		Pachete a 100 g
Suc de pătlagină		Flacoane a 250 ml
Plantaglucidă		Granule în flacoane a 50 g
Frunză de pătlagină		Brichete a 10 g
Nandrolonă decanoat	Retabolil, decadurabolin, fortabolin	Fiole a 1 ml sol uleioasă 5%
Nandrolonă fenilpropionat	Nerobolil, turinalol, durabolin	Fiole a 1 ml sol uleioasă 1% şi 2,5%
Metandienonă	Metandrostelon nerolol, dinalol	Comprimate a 0,001 şi 0,005
Metandriol	Metilandrostendiol, anadiol	Comprimate sublingual 0,01 şi 0,025
Carnitină	Biomux, carnigot, novain	Fl. a 100 ml sol 20%
Ciproheptadină	Peritol, cipractin astonin, supersan, vinorex.	Comprimate a 0,004 g, fl. a 100 ml sirop (1 ml – 0,4 mg)
Anorexigenele		
Amfepramonă	Anorex, regenon, tenuat, fepranon	Comprimate, drajee, capsule a 0,025

PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA SECREȚIEI GLANDELOR TUBULUI DIGESTIV

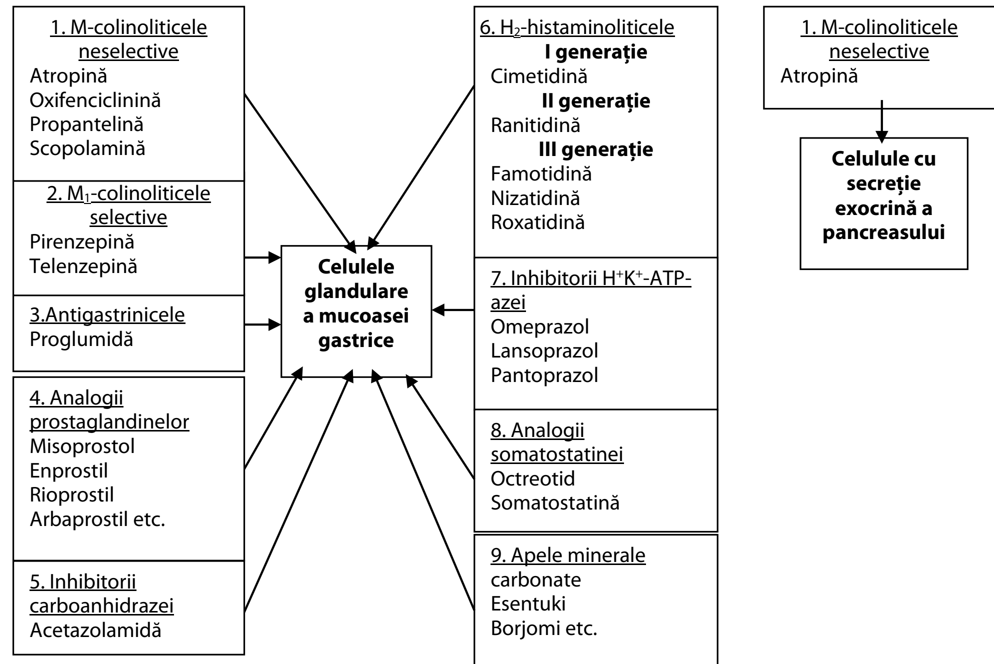


EFECTELE UNOR HORMONI AI TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

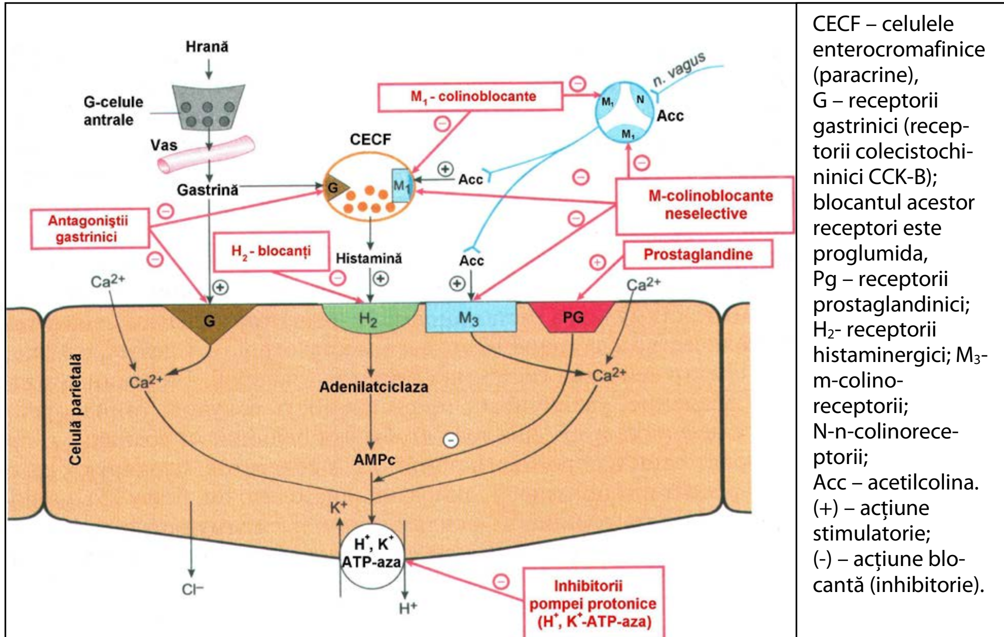
Preparatul	Efectele			
	Secreția HCl gastric	Secreția enzimelor pancreatice	Secreția hidrocarbonatului pancreatic	Contracția vezicii biliare
Gastrina	++	++	+	+
Secretina	- -	+	++	+
Colecistochina (pancreozimina)	-	++	+	++

N o t ă: „+" efect stimulator, „-" efect inhibitor

II. PREPARATELE FOLOSITE ÎN HIPERSECREȚIA GLANDELOR TUBULUI DIGESTIV



LOCUL DE ACȚIUNE AL PREPARATELOR CE INHIBĂ SECREȚIA ACIDULUI CLORHIDRIC. (după D.Harchevici, 2009)



CECF – celulele enterocromafinice (paracrine),
G – receptorii gastrinici (receptorii colecistochininici CCK-B); blocantul acestor receptori este proglumida,
Pg – receptorii prostaglandinici;
H_2- receptorii histaminergici; M_3- m-colinoreceptorii;
N-n-colinoreceptorii;
Acc – acetilcolina.
(+) – acțiune stimulatorie;
(-) – acțiune blocantă (inhibitorie).

STIMULATOARELE SECREȚIEI GASTRICE UTILIZATE CU SCOP DIAGNOSTIC

Preparatul	*Particularitățile de acțiune şi utilizare*
Histamină	Stimulează H_2-receptorii din mucoasa gastrică şi anhidraza carbonică cu creşterea volumului sucului gastric şi conținutului de acid clorhidric. Efectul este parțial inhibat de atropină, neinfluențat sau slab stimulat de H_1-antihistaminice. În acelaşi timp, este înlăturat de H_2-histaminolitice şi inhibitoarele carboanhidrazei. Se utilizează pentru testarea capacității funcționale a secreției gastrice. Se administrează: a) s/c câte 0,1 mg/10 kg corp b) 0,25 mg diclorhidrat sau 0,4 mg difosfat de histamină la 10 kg corp pe fondal de H_1-antihistaminice. Actualmente, practic nu se utilizează din cauza reacțiilor adverse: hiperemia şi hipertermia tegumentelor, cefalee, dispnee, diaree, vomă, colici abdominale, hipotensiune arterială, tahicardie, tulburări vizuale.
Pentagastri-na	Pentapeptidă sintetică, exercită efecte caracteristice gastrinei naturale – creşte secreția de acid clorhidric, pepsină, enzime pancreatice. Se utilizează pentru diagnosticarea capacității secretorii s/c sau i/m în doza de 0,006 g/kg (6 mg/kg) sau prin perfuzie i/v în aceeaşi doză, timp de o oră.
Alcool etilic	În concentrații de 5-10% stimulează direct mucoasa gastrică cu creşterea secreției. Cu scop de testare a capacității secreției gastrice actualmente se foloseşte rar. Poate fi indicată soluție apoasă 5%-300 ml prin sondă.
Cafeină	Posibil, acțiunea stimulatoare asupra secreției gastrice este cauzată de efectul direct şi indirect (creşterea nivelului de AMPc şi Ca^{++} în celule, stimulează centrul nervului vag). Se constată majorarea cantității de acid clorhidric şi pepsină, iar la doze mari poate provoca ulcer.

PREPARATELE TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE A SECREȚIEI GASTRICE

Remediul	*Caracteristica*	*Indicații*
Suc gastric natural şi artificial	Cel natural, căpătat la hrănirea fictivă a câinilor şi cailor, conține enzimele gastrice şi soluție acid clorhidric 0,5%. Asigură digestia, scindarea proteinelor. Se indică câte 1-2 linguri de masă 2-3 ori în zi în timpul sau îndată după masă. Nu se indică la copii pînă la un an.	Achilie, gastrite hipo- şi anacide, dispepsii.
Pepsină Pepsidil	Enzimă proteolitică, căpătată din mucoasa gastrica a porcilor. Are funcție de endopeptidază şi un pH optim pentru activitate 1,5-4,0. Pepsina se utilizează împreună cu acidul clorhidric diluat.	Achilie, gastrite hipo- şi anacide, dispepsii.
Acidin-pepsină (betacidă, acepepsol, pepsamină)	Comprimate ce conțin o parte de pepsină şi 4 de acidină (betaină clorhidrat). În stomac, acidina hidrolizează şi formează acid clorhidric, care crează condiții favorabile pentru activitatea pepsinei. Se indică câte 0,25-0,5 de 3-4 ori în zi în timpul sau după masă (comprimatele se dizolvă în ¼ - ½ pahar cu apă).	Achilie, gastrite hipo- şi anacide, dispepsii.
Abomină	Extras din mucoasa gastrică (a vițeilor şi mieilor) ce conține enzimele proteolitice ale mucoasei. Optimul acțiunii pH=4,0. Enzimele scindează proteinele. Se poate indica copiilor primelor luni. Se administrează în timpul mesei 1-3 comprimate 3 ori în zi.	Gastrite acute, gasroenterite, gastroenterocolite, gastrite cronice cu hipoaciditate, enterocolite, colite cronice.

APELE MINERALE CARBONATE

I. Acțiunea stimulatoare a secreției glandelor tubului digestiv:
- primul reflex apare în cavitatea bucală (vezi remediile orexigene); - acțiunea reflectorie este mai pronunțată dacă apele minerale se mențin mai îndelungat în cavitatea bucală din care cauza cu acest scop se utilizează lent, cu înghițituri mici; - se recomandă apele minerale reci (t^0C – 20-25^0C) în volum de 200-250 ml; - efectul se datorează componenței cationo-anionice şi gazelor; - efectul stimulator asupra stomacului se numeşte acțiune pilorică, care survine peste 10-15 min. de la administrarea apelor, când acestea nu dovedesc să treacă în duoden, dar excită preponderent numai mucoasa gastrică; - sunt recomandate apele minerale hidrocarbonate şi sulfatate cu un grad de mineralizare 3-10 g/l; - excitarea mucoasei sectorului anterior al cavității bucale exercită influență preponderentă asupra stomacului, iar influența asupra sectorului posterior şi rădăcinei limbei – asupra intestinului.
II. Acțiunea inhibitoare a secreției glandelor tubului digestiv:
- în scopul micşorării acțiunii iritante asupra mucoasei cavității bucale, deci şi stimulării secreției gastrice, apele minerale se administrează rapid cu înghițituri mari; - sunt indicate apele minerale calde (t^0C – 34-45^0C) în volum de 200-250 ml, care conțin mai puțin gaze şi mai puțin irită terminațiile; - efectul inhibitor asupra secreției gastrice se numeşte acțiune duodenală care survine, de regulă, după 1-1,5 ore de la ingerarea apei minerale, când acestea ajung în duoden; - sunt recomandate apele minerale carbonate, clorate, sulfatate cu un grad de mineralizare de 2-6g/l.

PREPARATELE ENZIMATICE PANCREATICE

După componență:

A. Monocomponente (conțin numai pancreatină)
1. doze mici de pancreatină
   - Pancreatina
   - Pancitrat
   - Prolipaza
   - Oraza
   - Creon 10
   - Pancreon
   - Pangrol
   - Triferment
   - Mezim-forte
   - Licriaza
2. cu doze majore de pancreatină
   - Solizim
   - Somilaza
   - Pancrealipaza
   - Creon 25

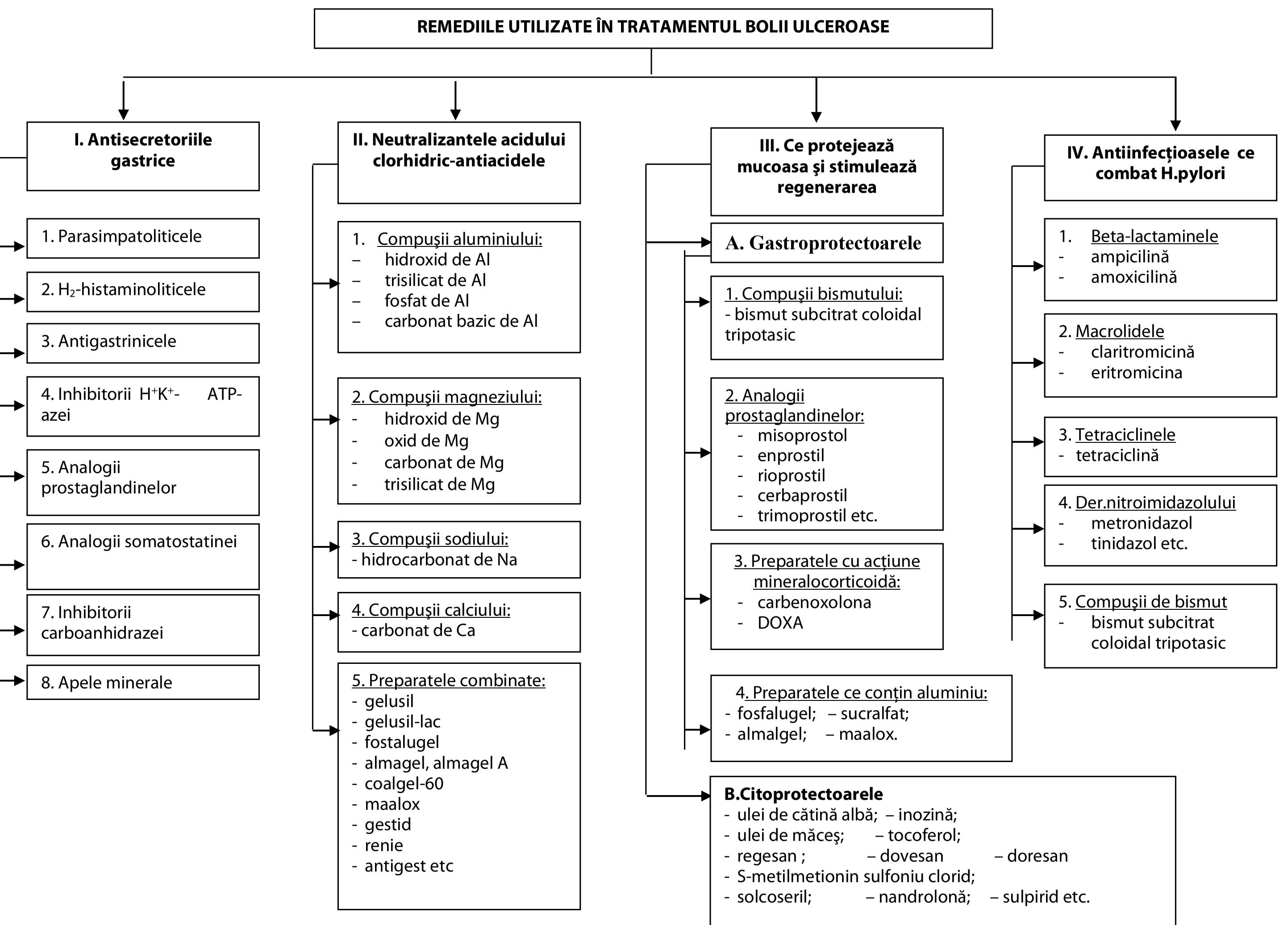
B. Combinate
1. pancreatină + extract de bilă + hemicelulază
   - digestal, festal, panstal, menzim, cotazim forte, rustal, tagestal, enzistal, panolaz, ipental.
2. pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică
   - panzinorm forte
3. pancreatină + extract de bilă + extract din plante
   - merchezim, nutrizim, pancurmen.
4. pancreatină + acizi biliari + extract din plante + antimicrobian
   - mexaza
5. pancreatină + substanțe adsorbante
- pancreoflet

INDICAȚIILE ŞI PRINCIPIILE DE SELECȚIE ŞI UTILIZARE A PREPARATELOR ENZIMELOR PANCREATICE

Indicațiile	*Principiile de elecție şi utilizare*
Pancreatita cronică	<u>În *tratamentul malabsorbției*</u> : - Se vor prefera preparatele ce conțin pancreatină (tripsină, amilază, lipază) şi vor fi evitate cele ce conțin extract de bilă şi din mucoasa gastrică. - Dozele vor depinde de gradul insuficienței pancreatice şi conținutul de lipază în preparat - În pancreatita cronică cu un grad marcat de insuficiență, pentru a normaliza digestia sunt necesare doze mari (8 comprimate, drajee) de preparate cu conținut mic de lipază sau 2-3 comprimate sau capsule cu conținut mare de lipază - Dozele respective se recomandă strict înante de mese şi seara la culcare. Dacă răspunsul la ele nu este suficient preparatele se pot asocia cu antiacidele, care vor preceda administrarea enzimelor. - Formele medicamentoase enterosolubile devin active numai în intestin. Dozele lor constituie 3 capsule la fiecare masă şi seara la culcare. Asocierea antiacidelor se va evita deoarece, ridicând pH-ul sucului gastric, ele vor declanşa eliberarea enzimelor în stomac şi nu în intestin. - Actualmente, se elaborează forme medicamentoase sub formă de microgranule acoperite fiecare într-un înveliş separat înglobate apoi într-o peliculă comună care se dizolvă în stomac, pe când microgranulele doar în intestin la un pH mai mare de 6,0. - Durata utilizării poate constitui de la câteva săptămâni (2-6) până la folosirea sistematică pentru combaterea malabsorbției şi durerilor persistente. <u>*Tratamentul durerilor persistente*</u>. - Enzimele pancreatice diminuează eficient durerea, independent de efectul asupra malabsorbției, prin inhibarea secreției pancreatice stimulate de colecistochinină (efect feed-back negativ). - Sunt preferabile preparatele ce conțin pancreatină în doze mari (8 comprimate) sau capsule enterosolubile câte 3 la fiecare masă şi la culcare, - Dacă timp de 30 zile tratamentul nu este eficient el se suspendează dacă nu persistă malabsorbția, care este şi ea o indicație.
Gastritele hipo- şi anacide, achilie	Preparate enzimatice ce conțin pancreatină şi extract din mucoasa gastracă sau asocierea cu preparate ce conțin pepsină (panzinorm forte).
Enterita cronică	De regulă, se manifestă prin disfuncția pancreasului şi necesită utilizarea preparatelor enzimatice combinate ce vor influența metabolismul proteinelor, lipidelor şi glucidelor. Prezența extractului de bilă contribuie la o eliminare mai bună a bilei şi lipazei pancreatice.
Hepatitele şi hepatocolecistitele	Sunt preferate preparatele enzimatice ce conțin pancreatină şi extract de bilă.
Meteorism	Sunt recomandate preparatele ce conțin pancreatină si substante adsorbante(pancreoflet),care ameliorează scindarea proteinelor, lipidelor, glucidelor.
Pregătirea pentru examenul radiologic şi ultrasonografie	Preparate ce conțin pancreatină şi substanțe adsorbante (pancreoflet).
Abuzurile alimentare sau alimentația incorectă	Sunt preferate preparatele enzimatice ce ameliorează digestia cu utilizarea lor în cure scurte sau sporadice, până la ameliorarea manifestărilor.
Diareea de origine neinfecțioasă	- Deseori poate fi cauzată (îndeosebi la bolnavii de vârstă înaintată) de dereglările de digestie în urma insuficienței enzimelor digestive şi dezechilibrul microflorei intestinale. - Principalul rol în tratament îl au preparatele de substituție enzimatică (ameliorează absorbția şi digestia) şi cele ce înlătură disbalanța microbiană (cu produse lactate sau preparate ce conțin bifidobacterii).

CARACTERISTICA PREPARATELOR ENZIMATICE COMBINATE ALE PANCREASULUI

Componentul	*Funcția și efectele*
Pancreatină	- exercită acțiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei și asimilării, precum și înlătură flatulența; - stabilizarea greutății bolnavului; - înlătură diareea și steatoreea; - este mai eficientă când se folosește profilactic în excese alimentare, ce pot determina diareea și alte tulburări digestive; - eficacitatea este limitată de inactivarea enzimelor la pH acid al stomacului și insuficiența de bicarbonat în hipofuncția pancreatică.
Extract de bilă	- efect coleretic - emulsionează grăsimile și crește activitatea lipazei; - crește secreția lipazei pancreatice; - crește absorbția vitaminelor liposolubile.
Extractele din plante	- bromelina extract din ananas cu activitate proteolitică la valori largi ale pH, atât acid cât și alcalin; - extract din hurma ce stimulează formarea și secreția bilei, crește activitatea lipazei.
Hemicelulaza sau celulaza	contribuie la: - scindarea glucidelor; - scindarea fibrelor nedigerabile ce micșorează procesele de fermentație și meteorismul; - normalizarea scaunului.
Dimetilpolisiloxan	- posedă acțiune adsorbantă; - reduce meteorismul; - posedă efect antispumant.


REMEDIILE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL BOLII ULCEROASE
I. Antisecretoriile gastrice
1. Parasimpatoliticele
2. H_2-histaminoliticele
3. Antigastrinicele
4. Inhibitorii H^+K^+- ATP-azei
5. Analogii prostaglandinelor
6. Analogii somatostatinei
7. Inhibitorii carboanhidrazei
8. Apele minerale
II. Neutralizantele acidului clorhidric-antiacidele
1. Compuşii aluminiului:
– hidroxid de Al
– trisilicat de Al
– fosfat de Al
– carbonat bazic de Al
2. Compuşii magneziului:
- hidroxid de Mg
- oxid de Mg
- carbonat de Mg
- trisilicat de Mg
3. Compuşii sodiului:
- hidrocarbonat de Na
4. Compuşii calciului:
- carbonat de Ca
5. Preparatele combinate:
- gelusil
- gelusil-lac
- fostalugel
- almagel, almagel A
- coalgel-60
- maalox
- gestid
- renie
- antigest etc
III. Ce protejează mucoasa şi stimulează regenerarea
A. Gastroprotectoarele
1. Compuşii bismutului:
- bismut subcitrat coloidal tripotasic
2. Analogii prostaglandinelor:
- misoprostol
- enprostil
- rioprostil
- cerbaprostil
- trimoprostil etc.
3. Preparatele cu acțiune mineralocorticoidă:
- carbenoxolona
- DOXA
4. Preparatele ce conțin aluminiu:
- fosfalugel; – sucralfat;
- almalgel; – maalox.
B.Citoprotectoarele
- ulei de cătină albă; – inozină;
- ulei de măceş; – tocoferol;
- regesan ; – dovesan – doresan
- S-metilmetionin sulfoniu clorid;
- solcoseril; – nandrolonă; – sulpirid etc.
IV. Antiinfecțioasele ce combat H.pylori
1. Beta-lactaminele
- ampicilină
- amoxicilină
2. Macrolidele
- claritromicină
- eritromicina
3. Tetraciclinele
- tetraciclină
4. Der.nitroimidazolului
- metronidazol
- tinidazol etc.
5. Compuşii de bismut
- bismut subcitrat coloidal tripotasic

PARASIMPATOLITICELE UTILIZATE CA ANTISECRETORII ÎN BOALA ULCEROASĂ

Parametrii	***Neselective (atropina, propantelina, oxifenciclina etc.)***	***Selective (pirenzepina, telenzepina)***
1	**2**	**3**
Mecanismul de acțiune	Blochează M_1, M_2, M_3 (posibil M_4 şi M_5) colinoreceptorii. Acțiunea antisecretorie este cauzată de blocarea M_1-colinoreceptorilor din ganglionii parasimpatici intramurali şi M_3-colinoreceptorilor din glandele parietale. (vezi preparatele selective) Blocarea receptorilor se soldează cu reducerea activității fosfolipazei C, cu diminuarea formării inozitoltrifosfatului (IP_3) şi diacilglicerolului (DAG) cu consecințele respective. Se consideră, de asemenea, că M_3-receptorii sunt cuplați cu canalele de K^+ prin intermediul proteinei G pe care le închid şi manifestă efecte stimulatoare (secreție gastrică şi contracția musculaturii netede). Probabil, prin blocarea M_3-colinoreceptorilor, atropina contribuie la deschiderea canalelor de K^+, cu diminuarea secreției şi relaxarea musculaturii netede. În musculatura netedă se constată şi M_2-colinoreceptorii (posibil, în sfincterele tubului digestiv) care sunt cuplați cu adenilatciclaza (prin intermediul proteinei Gi) şi canalele de K^+ (deschise). M-colinoblocantele, prin blocarea lor, stimulează adenilatciclază, cu creşterea AMPc şi/sau închid canalele, fapt ce se manifestă prin constricția musculaturii netede a sfincterelor.	Blochează M_1-colinoreceptorii din ganglionii parasimpatici intramurali, cu diminuarea, prin intermediul proteinei Gq, a activității fosfolipazei C. Ca rezultat, se micşorează formarea mesagerilor secundari intracelulari – inozitoltrifosfatului (IP_3) şi diacilglicerolului (DAG). Reducerea IP_3 inhibă eliberarea Ca^{++} din reticulul endoplasmatic şi diminuarea activității calciu-calmodulin kinazei. DAG micşorează activitatea proteinkinazei C. Aceste procese duc la diminuarea fosforilării proteinelor citoplasmatice. Respectiv, se blochează transmisia.
Efectul antiulceros	- inhibă secreția bazală cu 40-50% îndeosebi prin reducerea volumului, influențând puțin concentrația acidului clorhidric; - secreția stimulată prin histamină, pentagastrină este inhibată cu 30-40%; - secreția stimulată prin alimente este influențată variabil (0-60%); - influențează diferite celule (parietale, musculaturii netede, glande exocrine, cord) cu efecte neselective; - celulele gastrice parietale sunt mai puțin sensibile, ceea ce necesită doze mai mari; - inhibă motilitatea gastrointestinală, calmând durerile ulceroase; - creşte tonusul sfincterului piloric, ceea ce poate fi benefic în ulcerul duodenal prin întârzierea golirii stomacului şi prelungirea efectului antiacidelor. Totodată acest efect poate fi nedorit în ulcerul gastric, prin creşterea timpului de contact al sucului cu leziunile; - relaxarea sfincterului esofagian poate fi nedorită în esofagita de reflux; - durata efectului: atropina – 3-5ore; oxifenciclina – 6-8ore; propantelina – 6ore.	- inhibă secreția bazală, micşorând cu 50% volumul şi cu 24% concentrația acidului clorhidric; - inhibiția secreției stimulate de histamină, pentagastrină este comparativ slabă; - inhibă marcat secreția stimulată de vagus (prânz fictiv, peptone, distensie fundică, insulină); - se acumulează selectiv în celulele parietale, unde realizează concentrații superioare; - nu relaxează sfincterul esofagian, ceea ce este un avantaj şi o face efectivă în esofagita de reflux; - potența pirenzepinei față de cea a atropinei este de 8-10ori mai mică; - dacă acțiunea blocantă a atropinei asupra receptorilor M_1,M_2,M_3 este de 1:1:1, atunci la pirenzepină – 10:50:200; - durata efectului 5-12 ore în dependență de doză. - eficacitatea 75% în ulcerul duodenal şi 80% în cel gastric - frecvența recăderilor este de 29%

1	2	3
Indicațiile	-ulcerul gastric şi duodenal (ca o medicație rară) cu dureri nocturne; - avantajoase în cazuri selecționate, rezistente la alte antisecretorii (posibil, datorită creşterii tonusului vagal); - în asociere cu antiacidele, de regulă, precum şi cu H_2-blocantele.	- ulcerul gastric şi duodenal (deşi utilizarea ca monoterapie nu este destul de avantajoasă); - esofagita de reflux; - sindromul Zollinger-Ellison.
Regimul de dozare	Atropina: oral câte 0,5-1mg în comprimate sau 10 picături sol.0,1% (0,5 mg) de 3ori/zi plus 20 picături sau 1mg seara la culcare. Propantelina – oral câte 15 mg la 6 ore, iar seara doza poate fi dublată. Oxifenciclina – câte 10mg dimineața şi seara.	Pirenzepina – în ulcerul activ câte 50mg de 3ori/zi în primele 2-3zile, apoi câte 50mg de 2ori/zi, cu 30 min. înainte de masă. În unele cazuri grave cu durere, eroziuni sau sângerări e necesară administrarea i/v sau i/m a câte 5mg de 2ori/zi, timp de 2-3zile, apoi se trece la ingerarea enterală. În sindromul Zollinger-Ellison sunt necesare doze perorale de 150-200mg/zi, iar în cazuri grave câte 10mg de 3ori/zi i/v; i/m
Reacțiile adverse	Frecvente pentru dozele eficace: -uscăciunea gurii; - tulburări de vedere (fotofobie, dereglarea acomodării); - constipații; - retenții de urină cu dificultăți de urinare; - tahicardie.	- efectele de tip atropinic sunt rare şi deranjează mai puțin pacientul, ceea ce creşte complianța la tratament; - nu penetrează bariera hematoencefalică şi nu provoacă efecte centrale;
Farmacocinetica	- se absoarbe bine la administrarea orală; - biodisponibilitatea 50%; - se distribuie larg în țesuturi, penetrând prin bariera hematoencefalică, placentară, epiteliul glandelor mamare; - cuplarea cu proteinele plasmatice 40-50%; - se supune hidrolizei şi conjugării, în dependență de calea de administrare (mai importantă pentru cea orală); - poate participa la circulația enterohepatică şi intestinală; - se elimină preponderent prin urină, proporția formei neschimbate fiind de 57% pentru calea enterală şi 70-75% pentru cea parenterală; -$T_{0,5}$ este de 3-4ore după o priză, dar poate creşte până la 38 ore la utilizarea îndelungată.	- are proprietăți hidrofile marcate; - se absoarbe circa 20-30% (mai bine pe stomacul gol); - concentrația maximă peste 2ore; - cuplare mică cu proteinele plasmatice (≈12%); - se distribuie larg în spațiul extracelular; - practic nu se supune metabolizării; - se elimină lent în circa 4 zile, în majoritate prin bilă şi scaun; - eliminarea renală este neesențială pentru calea orală (≈10%), dar creşte pentru cea parenterală (≈50%); -$T_{0,5}$= 11ore.

CARACTERIZAREA H_2-ANTIHISTAMINICELOR

Parametrii	***Particularitățile***
Clasificarea	I generație – cimetidină II generație – ranitidină III generație – famotidină, nizatidină, roxatidină etc.
Mecanismul de acțiune	Preparatele interacționează cu H_2-receptorii celulelor parietale diminuând activitatea adenilatciclazei şi, respectiv, a nivelului AMPc şi Ca^{++} intracelular, cu micşorarea secreției acidului clorhidric. Parțial, inhibă secreția acidă indusă prin mecanism vagal şi gastrinic.
Efectul antiulceros	- micşorează volumul sucului gastric, secreția de acid şi pepsină; - inhibă secreția bazală, cea stimulată (prin histamină, pentagastrină, cafeină, insulină, carbacolina, alimente) şi nocturnă; - determină, la tratament îndelungat, o hiposecreție cu un pH mai mare de 4, pe nemâncate; - produc o atenuare a durerii în prima săptămână de tratament; - accelerează cicatrizarea ulcerului duodenal şi gastric în 4-6 săptămâni; - diminuează frecvența recidivelor ulcerului mai efectiv ca M-colinoblocantele;
Indicațiile	- tratamentul ulcerului activ duodenal şi gastric, - prevenirea recidivelor ulcerului duodenal; - hemoragiile prin ulcer gastric; - esofagita de reflux - profilaxia ulcerelor de stres; - hemoragiile etajului superior al tubului digestiv; - sindromul Zollinger-Ellison.
Contraindica-țiile	- sensibilitate la preparat, - lactație, - graviditate, - copii (nu sunt date suficiente)
Precauțiile	- în ulcerul gastric e necesar de verificat benignitatea leziunii, din cauza riscului cancerului gastric; - la bolnavii cu afecțiuni renale, hepatice, vârstnici, din cauza riscului de toxicitate cumulativă; - se întrerupe tratamentul în cazul lactației; - la asocierea cu alte medicamente ce se metabolizează în ficat (îndeosebi pentru cimetidină)
Reacțiile adverse	Reacțiile adverse sunt similare, dar se deosebesc după incidența lor, cu diminuare de la preparatele de I generație la cele de-a II şi a III (de la 3% până 1%). Se pot constata în ordine descrescândă: - diaree, greață, vomă, amețeli, cefalee, constipație, uscăciune în gură, erupții cutanate, prurit, dureri musculare; - au fost semnalate (îndeosebi pentru cimetidină) ginecomastie, galactoree, oligospermie, impotență; - tulburări nervoase (mai frecvent la bătrâni şi pacienții cu afecțiuni renale, hepatice) – somnolență, letargie, iritabilitate, agitație, confuzie, rareori – halucinații, dizartrie, convulsii; - ocazional se pot constata – leucopenie, hepatită, icter, nefrită, aritmii, hipotensiune;
Farmacocine-tica	- se administrează preponderent enteral, deşi există şi forme parenterale (rezervate cazurilor grave); - biodisponibilitatea variază de la 40 la 90%; - cuplarea cu proteinele plasmatice este redusă (între 5 şi 35%); - volumul aparent de distribuție variază de la 0,8 la 1,5 l/kg ce ne relevă despre o repartizare largă (în întreaga apă din organism), inclusiv – penetrarea prin bariera placentară, epiteliul glandelor mamare, mai puțin prin bariera hematoencefalică; - concentrația maximă se atinge după administrarea perorală, peste 1-3 ore; - metabolizarea în ficat este variabilă, în dependență de preparat (mai semnificativă pentru ranitidină, cimetidină); - eliminarea preponderentă prin urină sub formă neschimbată (care poate varia de la 30% la 70%) şi metaboliți; - perioada de înjumătățire în ser constituie 2-4 ore; timpul concentrației terapeutice în ser se menține pentru cimetidină 6 ore; ranitidină 8-12 ore, famotidină, nizatidină, roxatidină-12-24 ore.

INHIBITORII $H^+ K^+$ – ATP-AZEI

Parametrii	*omeprazol, lansoprasol,*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- $H^+ K^+$ – ATP-aza celulelor parietale funcționează ca un sistem transportor ce efectuează efluxul ionilor de hidrogen şi influxul ionilor de potasiu prin trecerea din forma nefosforilată în cea fosforilată şi invers după un principiu feedback. - Preparatele din acest grup, fiind ca "promedicamente" se acumulează selectiv în canalele secretorii din celulele parietale, unde se transformă în forma activă – o sulfenamidă care nu poate difuza în citoplasmă. - Aceasta interacționează cu SH-grupele cisteinei de pe suprafața extracelulară a subunității alfa a $H^+ K^+$ – ATP-azei. → enzima, şi respectiv secreția de H^+, se blochează ireversibil. - Pentru refacerea ei, este necesară sinteza de noi molecule de enzimă, ceea ce necesită un timp egal aproximativ cu $T_{0,5}$ al $H^+ K^+$ – ATP-azei (18 ore), fapt ce explică acțiunea antisecretorie durabilă (peste 24 ore), deşi epurarea preparatelor se face mai repede. - Sunt date care ar confirma şi acțiunea asupra H. pylori, de asemenea, cauzată de blocarea $H^+ K^+$ – ATP-azei microbului, cu dezvoltarea unui efect bacteriostatic.
Efectul antiulceros	- inhibă marcat secreția bazală, nocturnă şi cea stimulată; - secreția de pepsină este redusă mai puțin; - se consideră, actualmente, cele mai eficace remedii antisecretorii; - efectul este durabil (peste 24 ore); - inhibitorii pompei protonice sunt eficienți în ulcerele rezistente la H_2-blocante; - ele se consideră preparate de prima elecție în sindromul Zollinger-Ellison, în care realizează efecte superioare antihistaminicelor, chiar în cazurile refractare la acestea.
Indicațiile	- ulcerul duodenal şi gastric activ; - ulcerele rezistente la H_2-histaminoblocante; - sindromul Zollinger-Ellison; - esofagita de reflux; - profilaxia recidivelor ulcerelor.
Contraindicațiile şi precauțiile	- La tratamentul îndelungat, se constată o hipergastrinemie ce poate determina hiperplazia celulelor enterocromafine, rareori tumori carcinoide, riscul este mai mare la tineri. Din această cauză, curele peste 8 săptămâni trebuie să fie bine argumentate. - La inhibarea marcată a secreției, se pot determina nivele crescute ale nitrozaminelor, care teoretic pot favoriza dezvoltarea cancerului gastric. - Hiposecreția gastrică poate determina o creştere a numărului bacteriilor în stomac, ce poate favoriza dezvoltarea infecțiilor intestinale. - Din cauza inhibiției sistemului citocromului P-450 din ficat se poate creşte activitatea unor medicamente (warfarina, fenitoina) ce necesită supraveghere clinică.
Reacțiile adverse	- a) dereglări dispeptice (greață, flatulență, constipație), şi hepatice (creşterea transaminazelor, hepatită); - b) reacții alergice (erupții cutanate, fotosensibilizare, edem angioneurotic, şoc anafilactic); - c) tulburări hematologice (neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie); - d) efect rebound prin hipergastrinemie, care la tratament prelungit poate provoca hiperplazia celulelor enterocromafinice şi tumori carcinoide.
Regimul de dozare	Ulcerul duodenal – 20 mg/zi, timp de 4 săptămâni, iar în cel refractar la H_2 blocante – 40 mg/zi. Ulcerul gastric – 20 mg/zi, timp de 4-6 săptămâni. Sindromul Zollinger-Ellison – 80 mg/zi în 2 prize, (dozele pot fi destul de variate (de la 20 mg/zi la 120 mg de 3 ori/zi), timp de 4-8 săptămâni. Esofagita de reflux – 20-40 mg/zi, timp de 4-8 săptămâni. În situații speciale se poate administra i/v câte 10-20 mg/zi.

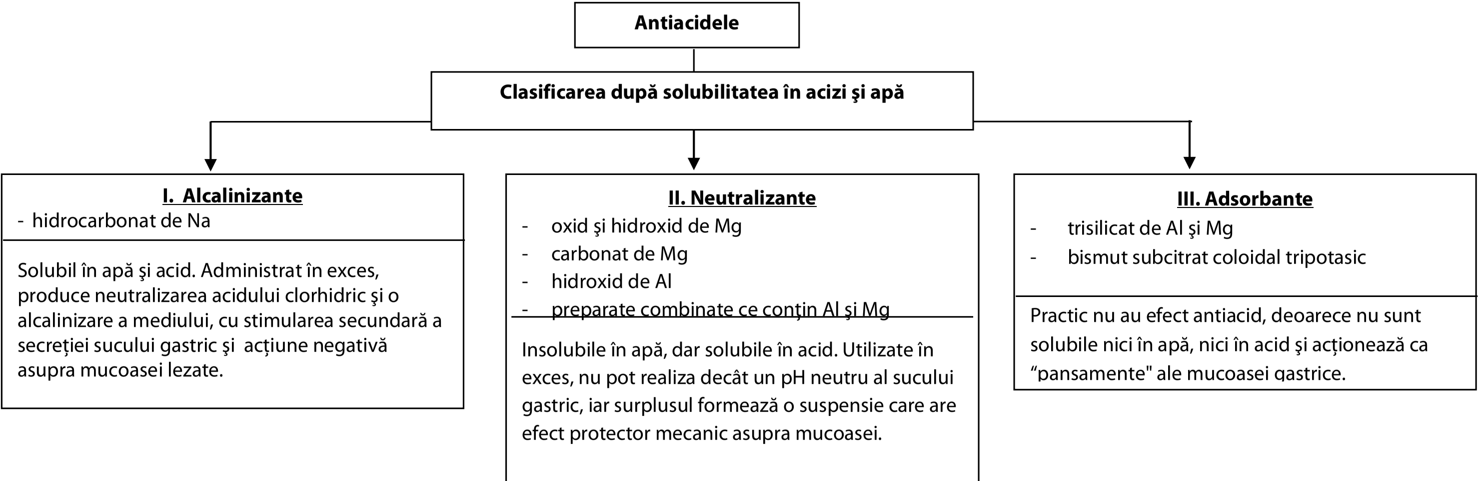
1	2
Farmacocinetica	- se foloseşte sub formă de comprimate enterosolubile sau capsule ce conțin granule enterosolubile, deoarece omeprazolul nu este rezistent la mediul acid. Absorbția are loc în duoden, cu o biodisponibilitate de 50% pentru suspensii şi 35% pentru capsule. Aceasta creşte la pacienții de vârstă înaintată şi la cei cu afecțiuni hepatice (79-98%), deoarece preparatele se supun metabolismului presistemic; - concentrația maximă în ser peste 1-2 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice 95%; - volumul de distribuție – 0,34 l/kg; - $T_{0,5}$ din plasmă – 30-60 min., deoarece preparatul rapid se captează de aparatul secretor al celulelor parietale unde se mențin timp îndelungat; - metabolizarea secundară (repetată) în ficat duce la formarea de metaboliți practic neactivi care se elimină prin urină (80%) şi bilă.

ANALOGII PROSTAGLANDINELOR CA ANTIULCEROASE

Parametrii	*Analogii prostaglandinelor (misoprostol, enprostil etc.)*
Mecanismul de acțiune	Efectul antisecretor – influențează asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor parietale, în urma căreia, prin intermediul proteinei G inhibitoare se micşorează activitatea adenilatciclazei, cu reducerea nivelului AMPc şi micşorarea secreției ionilor de hidrogen (posibil, de către H^+ K^+ – ATP-ază). Efectul gastroprotector – se datorează rolului prostaglandinelor de a creşte secreția de bicarbonat şi mucus cu amplificarea proprietăților protectoare ale acestuia, precum şi prin ameliorarea circulației în mucoasa gastrică şi favorizarea proceselor de reparare a mucoasei.
Efectul antiulceros	- Misoprstolul inhibă secreția acidă stimulată (îndeosebi prin alimente şi pentagastrină) şi mai puțin pe cea bazală. Efectul durează 2-3ore la misoprostol şi 11 ore la enprostil. - Preparatele manifestă un efect protectiv de profilaxie şi, mai puțin, de tratament al ulcerelor medicamentoase, cauzate, în primul rând, de antiinflamatoarele nesteroidiene şi steroidiene. Acesta a fost constatat prin reducerea pierderilor de sânge, provocate de aceste remedii, în scaun şi spălătura gastrică. - Acțiunea antiulceroasă se manifestă la introducerea intravenoasă şi intragastrică, ce ne mărturiseşte despre o componentă sistemică şi una locală a efectului. Efectul antiulceros este confirmat la animale, dar încă incert la om. În practica medicală deja sunt utilizate forme combinate ale acestor preparate cu antiinflamatoarele nesteroidiene (diclofenac + misoprostol). - Un număr mic de studii clinice au arătat că misoprostolul are o eficacitate asemănătoare în ulcerul duodenal şi afecțiunile produse de antiinflamatoarele nesteroidiene cu cea a H_2-blocantelor. **Efectul gastroprotector** se manifestă la doze mai mici ca cel antisecretor.
Indicațiile	- ulcer duodenal şi gastric activ; - ulcer iatrogen; - profilaxia ulcerului gastric şi duodenal la fumători şi la cei ce fac abuz de alcool.
Contraindica-țiile	- graviditate (din cauza acțiunii ocitocice şi pericol de avort); - lactație; - maladii inflamatorii intestinale; - sensibilitate la prostaglandine; - dereglări grave ale funcției hepatice, renale;
Precauțiile	- la pacienții cu hipotensiune, ateroscleroză a vaselor coronariene şi cerebrale (în condiții experimentale provoacă hipotensiune); - la femei, în perioada fertilă (se recomandă contraceptive).
Reacțiile adverse	- diaree, (frecventă, dar trecătoare, atenuându-se pe parcurs); - dureri abdominale; - meteorism; - cefalee, amețeli; - reacții alergice (erupții cutanate, prurit, edem Quincke); - metroragii.
Farmacocine-tica	Misoprostolul se absoarbe rapid după administrarea orală. În organism formează metabolitul activ (misoprostol acid), concentrația maximă a căruia se determină peste 30 min. $T_{0,5}$ al acestuia este de 20-40 min. (a altor metaboliți – 90 min.). Se elimină preponderent prin rinichi şi puțin prin scaun.

ANALOGII SOMATOSTATINEI

Parametrii	***Octreotidul***
Mecanismul de acțiune.	- Octreotidul exercită şi o acțiune directă asupra celulelor parietale, prin interacțiunea cu unii receptori membranari specifici, în urma căreia, prin proteina G inhibitoare, se diminuează activitatea adenilatciclazei şi concentrației AMPc. Ca rezultat, are loc micşorarea secreției ionilor de hidrogen (posibil prin H+ K+ – ATP-ază) şi acidității gastrice.
Efectul antiulceros	Preparatul inhibă, de rând cu secreția hormonului de creştere şi a rilizing hormonului respectiv, eliberarea substanțelor (hormonilor) sistemului endocrin gastroenteropancreatic ca serotonina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), gastrina, glucagonul, insulina.
Indicațiile	Tratamentul simptomic al tumorilor endocrine ale sistemului gastroenteropancreatic: - tumori carcinoide; - vipom; - glucagonom; - gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison).
Regimul de dozare	În sindromul Zollinger-Ellison înlătură simptoamele cauzate de hipergastrinemie şi de regulă, se indică în asociere cu H_2- blocantele (atunci când acestea nu controlează evoluția ulcerului). Inițial se administrează câte 0,05 mg de 1-2 ori/zi subcutanat, cu creşterea treptată până la 0,1-0,2 mg de 3 ori/zi, apoi prin tatonare se stabileşte doza de întreținere. Cam acelaşi regim de dozare se recomandă şi în celelalte tumori.
Contraindicațiile	- hipersensibilitate la preparat
Precauțiile	- e necesar controlul ultrasonografic al veziculei biliare, înainte şi pe parcursul tratamentului, deoarece se poate dezvolta litiaza biliară; - la pacienții cu tumori gastroenteropancreatice se poate dezvolta fenomenul de "ricoşet" cu acutizarea simptoamelor; - experiența utilizării la gravide şi în timpul lactației lipseşte, de aceea în aceste cazuri se poate folosi numai după indicații vitale.
Reacțiile adverse	*efecte locale:* - dureri, prurit, inflamație, senzație de usturime din cauza acțiunii iritante (pot persista timp de peste 15 min.); *tulburări digestive:* - greață, vomă, anorexie, dureri abdominale, meteorism, diaree, steatoree – de regulă trecătoare; - în cazuri foarte rare se poate declanşa un sindrom de ocluzie intestinală acută cu distensie, gastralgii puternice, abdomen dolor la palpare. Reacțiile adverse din partea tubului digestiv, se pot reduce dacă se va creşte intervalul dintre administrarea hranei şi injecțiile de preparat (de exemplu, între mese sau înainte de somn). - se pot dezvolta concremenți biliari; - uneori se poate constata reducerea toleranței la glucoză, sau chiar o hiperglicemie permanentă (datorită micşorării secreției insulinei), iar la diabetici – reacții de hipoglicemie; - s-au semnalat cazuri de hepatită acută fără colestază, cu creşterea transaminazelor (care s-au micşorat la întreruperea tratamentului); - hiperbilirubinemie lentă în asociere cu creşterea activității fosfatazei alcaline, γ-glutamiltransferazei şi mai puțin a transaminazelor.
Farmacocinetica	După administrarea s/c preparatul rapid şi complet se absoarbe. Concentrația maximă – peste 30 min. Volumul de distribuție – 0,27 l/kg. Cuplarea cu proteinele plasmatice – 65% şi foarte puțin cu formele figurate ale sângelui. Eliminarea are un caracter bifazic cu $T_{0,5}$ de 10 şi 90 min. Clearance-ul total-160 ml/min. Preparatul nu se metabolizează şi se elimina preponderent neschimbat prin bilă.



CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A ANTIACIDELOR

Acțiunea	***Preparatele***				
	Hidrocarbonat de sodiu	***Carbonat de calciu***	***Oxid şi hidroxid de magneziu***	***Hidroxid de aluminiu***	***Subcitrat coloidal tripotasic de bismut***
Alcalinizantă	++	+	-	-	-
Neutralizantă	+++	+	+++	++/+++	-
Adsorbantă	-	+	+	+++	+
Mucilaginoasă	-	-	-	+	-
Astringentă	-	-	-	+	+
Gastroprotectoare	-	-	-	++	++
Alcaloză sistemică	+++	+	+	±	-
Adsorbția cationului	++	+	+ (în insuficiență renală)	+ (în insuficiență renală)	±
Motilitatea intestinală	0	uneori constipație	efect laxativ	constipație	scaun sub forma de melenă
Meteorism şi eructație (CO_2)	+	$CaCO_3$	$MgCO_3$	-	-
Fenomenul rebound	+++	+++	+	+	-

ANTIACIDELE – SUBSTANȚE CARE CONȚIN CATIONI BAZICI, CAPABILI SĂ NEUTRALIZEZE ACIDUL CLORHIDRIC

Clasificarea		
Sistemice (rezorbtive)	***Nesistemice***	
Hidrocarbonat de sodiu Carbonat de potasiu, calciu	Compuşii de aluminiu: - hidroxid de aluminiu - fosfat de aluminiu - glicinatl de aluminiu - carbonat bazic de aluminiu	Compuşii de magneziu: - hidroxid de magneziu - oxid de magneziu - trisilicat de magneziu - carbonat de magneziu
- $NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + H_2O + CO_2$ - poate avea loc absorbția intensivă cu alcaloză metabolică; - posedă acțiune antiacidă rapidă, de scurtă durată şi foarte relevantă clinic; - provoacă senzație de eficacitate mare; - posedă fenomenul rebound moderat al secreției – bioxidul de carbon ce se eliberează brusc, provoacă distensie, uneori neplăcere gastrică, dar eructația care urmează poate da o senzație de uşurare; - nu este util pentru administrare de lungă durată; - datorită conținutului mare de Na este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau insuficiență renală; - dozele pentru o priză 0,5-4 g, în zi – nu mai mult de 16 g.	- sunt compuşi cu acțiune variată şi lentă; - $Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$ - se formează un gel, care exercită acțiune astringentă şi mecanică protectoare asupra mucoasei, - întârzie golirea stomacului, provocând constipație; - în tratamentul îndelungat poate surveni carență fosfatică cu osteoporoză, hipercalciurie şi nefrolitiază secundară; - fixează acizii graşi cu formarea de săruri insolubile şi unor concrețiuni, care se elimină prin scaun; - se leagă cu acizii biliari, micşorând agresivitatea lor asupra mucoasei gastrice; - se indică în tratamentul sistematic, îndelungat (efectul 1,5-2 ore); - uneori, pot fi semnalate efecte resorbtive (intoxicații, encefalopatie); - se conțin în almagel, almagel A, fosfalugel, gastrolugel.	A. Hidroxidul de magneziu: - $Mg(OH)_2 + 2HCl = MgCl_2 + 2H_2O$ - are acțiune intensă, rapidă şi de durată relativ scurtă; - în intestin, din $MgCl_2$ se formează fosfat şi carbonat de Mg – săruri insolubile care se elimină prin scaun; - ionii de Mg în intestin acționează osmotic, atrăgând apa măresc conținutul intestinului şi cresc reflex peristaltismul cu consecințe laxative; - o parte din Mg (5-25%) se absoarbe, dar nu provoacă efecte sistemice (doar în insuficiență renală poate surveni intoxicația); B. Oxidul de magneziu (magnezia uscată) în apă formează hidroxid de magneziu. C. Trisilicatul de magneziu – este puțin activ, însă are efect lent şi durabil, în doze mari are proprietăți laxative. D. Carbonatul de magneziu – este un antiacid mai slab, lent şi durabil cu eliberarea în stomac a CO_2 şi senzație de greutate epigastrică.

PRINCIPIILE DE SELECTARE A ANTIACIDELOR

Diapazonul mic	*Diapazonul mediu*	*Diapazonul mare*
În cazul diapazonului mic de neutralizare (până la 200 mEq/24 ore): - ***gastrita cronică cu hipo- sau normosecreție;*** - ***ulcer gastric cu hipo- sau normosecreție;*** - ***profilaxia sezonieră sau anuală a ulcerului;*** - ***profilaxia afecțiunilor la persoanele cu risc (abuz de alcool, nicotină, cafeină, antiinflamatoare nesteroidiene, dereglări ale dietei.)*** Se recomandă: • în gastritele şi gastroduodenitele fără sindrom doloros marcat şi secreție gastrică exagerată, se folosesc preparatele cu o capacitate mai mică de neutralizare tip maalox, almagel, milanta, gelusil în suspensie a câte 60-90 ml/zi în 4-6 prize în dependență de regimul alimentar; • în caz de tratament antirecidivant cu risc mare de acutizare, se folosesc doze mici de antiacide în dependență de capacitatea de neutralizare: maalox 70 – 25-30 ml/24 ore; maalox – 60 ml/zi sau 6-8 compr/zi. Doza se subdivizează în 2 prize – după dejun şi pe noapte; • în discomfort gastric cu dereglări ale dietei, abuz de alcool, cafeină sau nicotină, se preferă antiacidele cu capacitate medie de neutralizare (maalox – 10-15 ml sau 1-2 comprimate) cu scop profilactic sau la apariția primelor simptoame.	**În diapazonul mediu de neutralizare (200-400 mEq/24ore)** - ***ulcerul gastric şi duodenal cu secreție moderată cu constipații stabile;*** - ***sindromul algic pe fondalul insuportabilității M-colinoliticelor;*** - ***ulcerul duodenal cu hipo- sau normosecreție; ulcerul gastric cu hipersecreție;*** - ***ulcerul duodenal cu hipersecreție;*** - ***profilaxia ulcerelor stresante la bolnavii critici) în caz de aciditate moderată fără sau cu dureri slabe, precum şi la bolnavii cu terapie concomitentă*** Se pot recomanda preparatele de tip maalox 70, coalgel 60 în doze medii de 40 ml/zi subdivizate în prize dependente de regimul alimentar.	**În diapazonul mare de neutralizare (peste 400 mEq/24 ore):** - ***ulcerul duodenal cu aciditate marcată şi dureri mari;*** - ***sindromul Zollinger – Ellisson (600-800 mEq/24 ore)*** Se preferă preparatele cu capacitate mare de neutralizare tip maalox 70, coalgel 60 etc. în doze 60-80 ml/zi subdivizate în 6-8 prize, în dependență de regimul alimentar.

PRINCIPIILE DE ADMINISTRARE A ANTIACIDELOR

De bază	*Suplimentare*
1) primă doză se administrează la o oră după ingestia alimentelor, când efectul de tamponare al acestora diminuează şi secreția de acid este maximă; 2) a doua doză – după 2 ore de la prima priză de antiacid sau 3 ore după masă, pentru a restitui echivalentul antiacid, redus datorită evacuării conținutului stomacal; 3) după o oră de la a doua priză de antiacid sau la 4 ore după masă; să se reia un nou ciclu masă-antiacide; 4) ultima doză se administrează seara înainte de culcare; 5) o doză suplimentară poate fi administrată dimineața după somn, înainte de micul dejun, pentru protecția mucoasei de acidul secretat în timpul nopții; 6) în caz de hiperaciditate marcată (eructații acide, pirozis, secreție bazală înaltă), se recomandă de administrat o doză mică de antiacid (5 ml) cu 20-30 min. înainte de masă; 7) selectarea dozelor se face individual după pH-metrie şi nozologie. Regimul de dozare în ulcerul gastric şi în ulcerul duodenal este similar, iar dozele în cel gastric sunt de două ori mai mici; 8) la copii între 6-12 ani dozele recomandate constituie 50% din cele pentru adulți; 9) mai importantă este respectarea regimului de dozare decât al dozelor recomandate.	Pentru creşterea eficacității: 1) după administrarea antiacidului se recomandă de culcat şi fiecare 1-2 minute de câteva ori de întors de pe o parte pe alta; 2) timp de 30 minute după ingerarea antiacidului nu se recomandă de folosit lichid, iar pe parcursul a 60 minute – hrană; 3) efectul lor se poate majora la asocierea cu M-colinoblocantele şi H_2-histaminoliticele. În caz de asociere, antisecretoriile se recomandă de a fi utilizate cu 2 ore înainte sau cu 2 ore după antiacide.

CAPACITATEA NEUTRALIZANTĂ A SUBSTANȚELOR CU PROPRIETĂȚI ANTIACIDE

Denumirea substanței	*Formula chimică*	*Capacitatea neutralizantă (mEq/15 ml)*
Hidroxid de aluminiu	$Al(OH)_3$	29
Carbonat de aluminiu	$Al2(CO_3)_3$	36
Fostat de aluminiu	$AlPO_4$	6
Dihidroxialuminiu acetat	$NH2CH2COOAl(OH)_2$	17
Dihidroxialuminiu natriu carbonat	$(HO)_2AlOCO_2Na$	8,5/
Carbonat de calciu	$CaCO_3$	20-58/g
Magaldrat	$[Mg(OH)_2+MgSO_4+Al(OH)_3+Al2(SO_4)_3]$	18-33
Carbonat de magneziu	$MgCO_3$	mică
Hidroxid de magneziu	$Mg(OH)_2$	35
Oxid de magneziu	MgO	8-20 (până la 45) mEq/g
Trisilicat de magneziu	$Mg_2O_8Si_3$	mică
Hidroxid de magneziu şi aluminiu	$Mg(OH)_2+Al(OH)_3$	63
Bicarbonat de sodiu	$NaHCO_3$	13-17/g
Maalox		35
Maalox-70		105
Fosfalugel		6,5
Almagel		39
Gelusil		72
Gelusil compr.		21
Rennie		48
Vicalin, vicair compr.		9,5

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIACIDELOR

Antiacidul	*Reacțiile adverse*
Bicarbonat de sodiu	Hipernatriemie, edeme, alcaloză, hipokaliemie (ca rezultatul alcalozei), aritmii, hipersecreție secundară (formarea CO_2 şi hipersecreția gastrinei), eructaţie, meteorism, dureri (formarea CO_2), slăbiciune musculară.
Carbonat de calciu	Hipercalciemie, hipersecreție secundară (formarea CO_2 şi hipersecreția gastrinei), eructație, meteorism, dureri (formarea CO_2), alcaloză, sindromul calciu-alcalii.
Preparatele magneziului	Slăbiciune musculară, efect sedativ, deficitul de fosfați, nefrolitiază, diaree, hipermagneziemie (în insuficiența renală).
Preparatele aluminiului	Constipație, anorexie, greață, vomă, obstrucție intestinală, slăbiciune, parestezii, encefalopatie (prin demență, convulsii), slăbiciune musculară, osteodistrofie, miopatie, efecte teratogene.
Preparatele bismutului	Depozitarea în oase, parestezii, demență, dereglări ale memoriei, greață, vomă, înnegrirea scaunului, colorarea închisă a limbii.

EFICACITATEA ŞI INSUCCESUL TRATAMENTULUI CU ANTIACIDE

Eficacitatea antiacidelor	***Ineficacitatea antiacidelor***
Eficacitatea antiacidelor depinde de: **1.proprietățile antiacidului şi timpul de administrare**: • intensitatea sau capacitatea de neutralizare – ce cantitate sau volum de antiacid e capabilă să neutralizeze o anumită cantitate de acid; • viteza acțiunii neutralizante (hidrocarbonatul de sodiu – efect rapid, dar scurt; Al – lent, slab, dar durabil; Mg şi Ca – efect mediu ca debut şi durată); • prezența anionilor bazici (carbonat, bicarbonat, fosfat, trisilicat, hidroxid) şi cationilor metalici (Na, Ca, Mg, Al); • timpul de golire a stomacului (la administrarea pe stomacul gol – este scurt – 5-60 min.; la administrarea pe mâncate – 1-2 ore); • scăderea activității pepsinei (la atingerea unui pH mai mare de 4-5 – creşte eficacitatea antiacidelor deoarece se reduce activitatea enzimei); **2. componența preparatelor:** • preparatele combinate manifestă un sinergism în acțiune cu diminuarea efectelor nedorite (asocierea diferitor preparate de Na, Ca, Mg, Al); - suplimentarea unor componenți adjuvanți: dimeticona/simeticona – proprietăți antiflatulente; acidul alginic – efect spumant, adsorbant, antiinflamator etc.; anticolinergice – efect antisecretor etc. **3. forma medicamentoasă:** -suspensiile au o acțiune mai rapidă ca comprimatele; comprimatele pentru supt sau masticabile, deşi au un efect mai lent, pot fi benefice în patologia esofagului sau disfuncțiile funcționale prin accelerarea motilității esofagului cu epurarea lui de conținutul gastric. Eficacitatea antiacidelor se apreciază prin: a) liniştirea durerii ulceroase sau discomfortului epigastric (în această privință eficacitatea reală este greu de evidențiat din cauza ponderii efectului placebo); - antiacidele se consideră preparate de urgență în durerile ulceroase sau disconfortul epigastric; b) accelerarea vindecării: - mai evidentă în ulcerul duodenal (circa 80% după utilizarea timp de 4 săptămâni); - mai puțin documentată în ulcerul gastric şi esofagita de reflux; - eficacitate înaltă în dereglările funcționale.	Ineficiența antiacidelor poate fi condiționată de: **1. dezvoltarea mecanismelor contrreglatorii:** a) creşterea cantității de acid ce trebuie neutralizat datorită abolirii procesului de inhibare a secreției acide prin însăşi aciditatea gastrică; b) creşterea reflectorie de eliberare a gastrinei, ce creşte secreția acidului clorhidric şi motilitatea stomacului. **2. apariția sindromului rebound (secreția de acid continuie şi când pH-ul revine la cifrele fiziologice):** a) stimularea secreției de gastrină; b) dezvoltarea unor mecanisme vagale de către sărurile formate ($CaCl_2$ etc.); c) alcalinizarea conținutului jejunului proximal. **3. dozele relativ mari în cazul monoterapiei;** **4. complianța neadecvată a pacientului:** a) proprietăți organoleptice neplăcute pentru administrare; b) nerespectarea strictă a regimului şi duratei de utilizare. **5. apariția efectelor adverse :** a) alcaloza sistemică – de regulă nu este relevantă clinic, dar care poate deveni evidentă în cazul insuficienței renale. Acest efect advers este mai posibil la bicarbonatul de sodiu după care urmează carbonatul de calciu şi magneziu; b) sindromul calciu-alcalii – survine în condiții de alcaloză cronică (ingestii de cantități mari de calciu (calciu carbonat, produse lactate) şi fosfați şi se caracterizează prin hipercalciemie, alcaloză şi hipercreatininemie (alcalinizarea urinei poate duce la dezvoltarea litiazei); c) hipersecreția secundară de acid clorhidric prin CO_2 format în urma reacției de neutralizare, ce duce la distensia fundului stomacal. Este caracteristic îndeosebi pentru hidrocarbonatul de sodiu şi mai puțin pentru carbonatul de calciu şi magneziu. De regulă, manifestarea clinică este relevantă doar la folosirea dozelor mari. În condiții obişnuite nu se manifestă, deoarece CO_2 se elimină prin eructațiile ce se asociază cu o senzație de eficacitate înaltă, odată cu anihilarea durerii ulceroase; d) absorbția excesivă de cationi: sodiul poate duce la hipernatriemie cu creşterea volemiei, periculoasă în hipertensiunea arterială şi insuficiența cardiacă; - calciul – sindromul calciu-alcalii; - magneziul – hipermagneziemie cu consecințele ei; - aluminiul – hiperaluminiemie cu depozitarea Al în țesuturi şi consecințele respective. e) efectele intestinale ale cationilor şi anionilor: - magneziul şi sărurile lui pot manifesta efect laxativ şi purgativ; - preparatele aluminiului şi, mai rar, a calciului pot provoca constipații.

CLASIFICAREA ANTIULCEROASELOR ÎN FUNCȚIE DE FACTORII IMPLICAȚI ÎN ETIOLOGIA ŞI PATOGENIA ULCERULUI

Grupele	*Preparatele*
I. Antiulceroasele ce reduc factorii agresivi:	antisecretoarele, antiacidele;
II. Antiulceroasele ce cresc factorii protectori:	gastro- şi citoprotectoarele;
III. Antiulceroasele cu mecanism mixt:	analogii prostaglandinelor;
IV. Medicamentele etiopatogenetice:	antimicrobienele antihelicobacter;
V. Preparatele adjuvante:	anestezicele locale, spasmoliticele, tranchilizantele, antidepresivele , sedativele.

PREPARATELE CE PROTEJAZĂ MUCOASA GASTRICĂ ŞI STIMULEAZĂ REGENERAREA

Gastroprotectoarele:	*Citoprotectoarele:*
1. preparatele bismutului – bismut coloidal dicitrat tripotasic; 2. analogii prostaglandinelor – misoprostol, rioprostol, enprostil, arbaprostil etc.; 3. preparatele cu acțiune mineralocorticoidă – carbenoxolonă, dezoxicorticosteron acetat; 4. preparatele aluminiului – sucralfat, fosfalugel, maalox etc.	5. uleiurile vegetale – ulei de cătină albă, regesan, dovisan, doresan, ulei de măceşe etc.; 6. anabolizantele steroidiene (nandrolonă) şi nesteroidiene (metiluracil, pentoxil, inozină); 7. preparatele vitaminelor – metilmetionină sulfoniu clorid, tocoferol acetat etc.; 8. preparatele tisulare – solcoseril, plasmol etc.; 9. preparatele sintetice – sulpirid, dalargină etc.

CITOPROTECTORELE

Preparatele	*Proprietățile*	*Indicațiile*
1	2	3
Vitamina U S-Metilmetionina sulfoniu clorid	- contribuie la metilarea histaminei şi micşorarea acțiunii ei asupra secreției gastrice; - normalizează secreția sporită de acid clorhidric şi pepsină; - măreşte formarea mucozității şi activează procesele de regenerare a mucoasei gastrice, intestinale şi vezicii biliare; - este eficientă, însă efectul se dezvoltă lent.	ulcer gastric şi duodenal
Ulei de hipofee (cătină albă)	- conține vit. A, E, acizi graşi nesaturați, serotonină; - stimulează regenerarea; - posedă acțiune antiinflamatoare.	ulcer gastric, bolile hepatice
Regesan	**Efectul antiulceros.** - regesanul reprezintă un ulei din semințe de struguri de viță de vie, care conține antioxidanți (tocoferoli, proantocianide etc.), acizi graşi (miristinic, palmitic,oleic, stearic, linoleic etc.); - preparatul exercită acțiune antioxidantă, citoprotectoare, regeneratoare, purgativă şi coleretică; - regesanul se foloseşte intern. În ulcerul gastric şi duodenal se administrează câte o lingură de 3-4 ori/zi cu 30-45 min. înainte de masă.	în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, iar topic în tratamentul ulcerelor trofice, plăgilor, combustiilor, hemoroizilor

1	2	3
Licviriton, Biogastron, Carbenoxolona	- acidul glicirizinic are acțiune antiinflamatoare; - este caracteristic efectul spasmolitic şi antiacid; - contribuie la secreția de mucus bogat în glicoproteine protectoare; - micşorează activitatea pepsinogenă a sucului gastric; - măreşte concentrația AMPc în celule, mărind consistența membranei lizozomilor, micşorând eliberarea enzimelor; - menține raportul PG în mucoasa gastrică.	ulcer gastric şi duodenal, gastrită hiperacidă
DOXA	- remediu de substituție (deoarece în boala ulceroasă este micşorată secreția de mineralocorticoizi, care sunt necesari pentru asigurarea troficii mucoasei şi sunt inhibitori fiziologici ai secreției gastrice); - stimulează mitoza epiteliului (acțiune anabolică), stimulează regenerarea.	ulcer gastric
Levodopa	- predecesor al dopaminei, contribuie la restabilirea necesarului de catecolamine, AMPc, ATP, proteine în mucoasa gastrică şi duodenală.	ulcer gastric şi duodenal
Solcoseril	- extract deproteinizat din sângele viţeilor, stimulează sistemul reticuloendotelial, ameliorează asimilarea de oxigen şi măreşte regenerarea.	ulcer gastric şi duodenal
Sulpirid	neuroleptic, reglează dereglările vegetative la nivelul hipotalamusului şi manifestă: - efect sedativ; - capacitatea de a creşte circulația în mucoasă cu amplificarea proceselor regeneratorii.; - efect antialgic (cuparea sindromului dureros); - reglează funcția motorie a tubului digestiv (efect prokinetic). **Regimul de dozare.** Sulpiridul (comprimate de 50, 100 şi 200 mg, capsule de 50 mg, fiole 5% – 2 ml, sirop 0,5% – 200 ml) se indică în tratamentul bolii ulceroase câte 100-300 mg/zi în 3 prize. Deseori se recurge la asocierea administrării inițiale a eglonilului i/m a câte 100 mg 2 ori/zi, timp de o săptămână, apoi 50 mg 2 ori/zi intern, încă 3 săptămâni.	ulcer gastric şi duodenal, îndeosebi eficace la bolnavii cu sindrom asteno-vegetativ, mai ales la bătrâni din cauza cancerofobiei

CITOPROTECTOARELE DE ORIGINE VEGETALĂ

REGESAN

Parametrii	*Caracterizarea*
Componența	Preparatul este un ulei vegetal, obținut din semințe de struguri, cu densitatea – 0.9198 g/cm^3, de culoare galben – verde, cu miros şi gust specific. Uleiul conține: tocoferoli, acizi graşi vegetali, vitamine, minerale, fosfolipide, fosfatide, flavonoizi, clorofilă şi proantocianide.
Proprietățile farmacologice	- posedă proprietăți exprimate antioxidante, inhibă procesele de oxidare peroxidică a fosfolipidelor membranare, contribuie la restabilirea structurii şi funcțiilor membranelor celulare; - stimulează metabolismul tisular, intensifică procesele de regenerare, asigură diferențierea celulară şi epitelizarea plăgilor, posedă acțiune protectoare asupra granulării celulare, micşorează gradul de exprimare a proceselor inflamatoare; - participă în procesele metabolizării lipidelor, în reglarea metabolismului colesterolului, trigliceridelor şi acidului arahidonic; - posedă efect tonizant (clorofila), accelerează perioada de recuperare a pacienților după suportarea maladiilor cronice.
Indicațiile	- în calitate de remediu citoprotector şi regenerator în tratamentul combustiilor şi plăgilor cutanate, ulcerelor trofice, profilaxia şi tratamentul decubitusurilor; - în tratamentul esofagitelor, gastritelor acute şi cronice, ulcerelor gastrice şi duodenale; - în calitate de hipolipemiant în steatoză hepatică; - în stări cu hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, la pacienții cu ateroscleroză, afecțiuni ischemice vasculare şi hipertensiune arterială; - pentru profilaxia apariției complicațiilor precoce şi tardive la pacienții oncologici supuşi radioterapiei; - în perioada de recuperare a pacienților după suportarea maladiilor cronice.
Regimul de dozare	Extern: pe regiunile afectate ale pielii regesanul se aplică de 2 – 3 ori pe zi. Rondele sterile de tifon, îmbibate cu ulei, se fixează pe regiunile afectate cu ajutorul emplastrului sau al pansamentului cu tifon. Intern: regesan se administrează câte o lingură de desert 3 ori pe zi, cu 30 minute înainte de mese. Durata tratamentului este necesar să fie de 2 – 3 săptămâni – în cazul afecțiunilor tubului digestiv, 8 – 10 săptămâni în cazul recuperării pacienților după suportarea maladiilor cronice.
Contraindicațiile	Hipersensibilitate față de componenții produsului, colecistită calculoasă, pancreatită acută.

DOVISAN

Parametrii	*Caracterizarea*
Componența	Preparatul este un ulei vegetal, obținut din semințe de dovleac, cu densitatea – 0.926248 g/cm^3, de culoare galben – portocalie, cu miros şi gust puternic aromat. Uleiul conține: tocoferoli, acizi graşi vegetali, vitamine: A (beta-caroten şi alfa-caroten), E, D, K, C, B_1, B_2, B_3, B_5, B_6; minerale: K, Cu, Mg, Ca; fosfolipide; fosfatide; flavonoizi.
Proprietățile farmacologice	- posedă proprietăți exprimate antioxidante, inhibă procesele de oxidare peroxidică a fosfolipidelor membranare, contribuie la restabilirea structurii şi funcțiilor membranelor celulare; - stimulează metabolismul tisular, intensifică procesele de regenerare, asigură diferențierea celulară şi epitelizarea plăgilor, posedă acțiune protectoare asupra granulării celulare, micşorează gradul de exprimare a proceselor inflamatoare; - participă în procesele metabolizării lipidelor, în reglarea metabolismului colesterolului, trigliceridelor şi acidului arahidonic; - ameliorează starea funcțională a căilor şi vezicii biliare, normalizează componența chimică a bilei, micşorează riscul de dezvoltare a calculilor biliari, posedă efect hepatoprotector şi slab coleretic (preîntâmpină afectarea membranelor hepatocitelor, intensifică restabilirea lor, micşorează procesele inflamatoare la acest nivel); - normalizează funcțiile sistemului urinar şi prostatei prin ameliorarea microcirculației, diminuarea proceselor inflamatoare, inhibarea proliferării celulare în caz de hiperplazii benigne; - posedă proprietăți antihelmintice.
Indicațiile	- în calitate de remediu citoprotector şi regenerator în tratamentul combustiilor, proflaxia şi tratamentul decubitusurilor, tratamentul complex al bolii ulceroase; - în tratamentul complex al afecțiunilor urinare (cistitelor, pielonefritelor, prostatitelor cronice, hiperplaziilor benigne de prostată de gradul I şi II); - în calitate de hipolipemiant în steatoză hepatică, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie la pacienții cu ateroscleroză; - în tratamentul complex al hepatitelor de diversă etiologie, afectarea toxică hepatică (alcoolică, substanțe medicamentoase, toxine alimentare), cirozelor hepatice şi afecțiunilor vezicii biliare (colecistite, colangite, dischineziile căilor biliare); - pentru profilaxia apariției complicațiilor precoce şi tardive la pacienții oncologici supuşi radioterapiei.
Regimul de dozare	Extern: pe regiunile afectate ale pielii dovisanul se aplică de 2-3 ori pe zi. Rondele sterile de tifon îmbibate cu ulei se fixează pe regiunile afectate cu ajutorul emplastrului sau al pansamentului cu tifon. Intern: dovisanul se administrează câte o lingură de desert 3 ori pe zi, cu 30 minute înainte de mese. Durata tratamentului trebuie să fie de 2-3 săptămâni – în cazul afecțiunilor tubului digestiv, 4 săptămâni în tratamentul afecțiunilor prostatei, 8-10 săptămâni în cazul afecțiunilor hepatice şi biliare.
Contraindicațiile	Hipersensibilitate față de componenții produsului, colecistită calculoasă, pancreatită acută.

DORESAN

Parametrii	*Caracterizarea*
Componența	„Doresan" este un cupaj de uleiuri vegetale, obținut prin asocierea (1:1) a uleiului din semințe de dovleac cu ulei din semințe de struguri. Este un produs de culoare verde – portocalie, cu miros şi gust slab aromat. Doresanul posedă un bogat conținut: tocoferoli, acizi graşi vegetali, vitamine: A (beta-caroten şi alfa-caroten), E, D, K, C, B_1, B_2, B_3, B_5, B_6; F, PP; minerale: K, Cu, Mg, Ca etc. fosfolipide, fosfatide, bioflavonoizi, clorofilă şi proantocianide.
Proprietățile farmacologice	- posedă proprietăți exprimate antioxidante, contribuie la eliminarea din organism a radicalilor oxidați agresivi, reglează permeabilitatea membranară şi procesele de fosforilare oxidativă, contribuie la restabilirea structurii şi funcțiilor membranelor celulare, inhibă procesele de îmbătrânire a organismului, preîntâmpină apariția formațiunilor tumorale; - participă în procesele metabolizării lipidelor, în reglarea metabolismului colesterolului, trigliceridelor şi acidului arahidonic, respectiv scade nivelul plasmatic al colesterolului şi lipidelor aterosclerotice, posedă proprietăți hipolipidemiante; - scade riscul apariției afecțiunilor cardio-vasculare şi complicațiilor lor; - posedă proprietăți angioprotectoare (protejează fibrele de colagen din pereții vasculari prin blocarea radicalilor liberi şi degradării enzimatice); - stimulează metabolismul tisular, intensifică procesele de regenerare, asigură diferențierea celulară şi epitelizarea plăgilor, posedă acțiune protectoare asupra granulării celulare, micşorează gradul de exprimare a proceselor inflamatoare; - ameliorează starea funcțională a căilor şi vezicii biliare, normalizează componența chimică a bilei, micşorează riscul de dezvoltare a calculilor biliari, posedă efect hepatoprotector; - posedă efect tonizant (clorofila), accelerează perioada de recuperare a pacienților după suportarea maladiilor cronice.
Indicațiile	- în calitate de remediu citoprotector şi regenerator în tratamentul combustiilor şi plăgilor cutanate, ulcerelor trofice, profilaxia şi tratamentul decubitusurilor; - în tratamentul esofagitelor, gastritelor acute şi cronice, ulcerelor gastrice şi duodenale; - în tratamentul complex al hepatitelor de diversă etiologie, afectarea toxică hepatică (alcoolică, substanțe medicamentoase, toxine alimentare), cirozelor hepatice şi afecțiunilor vezicii biliare (colecistite, colangite, dischineziile căilor biliare); - în calitate de hipolipemiant în steatoză hepatică; - în stări cu hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, la pacienții cu ateroscleroză, afecțiuni ischemice vasculare şi hipertensiune arterială; - pentru profilaxia apariției complicațiilor precoce şi tardive la pacienții oncologici supuşi radioterapiei.
Regimul de dozare	Extern pe regiunile afectate ale pielii doresanul se aplică de 3 ori pe zi. În profilaxia apariției decubitusurilor doresanul se fricționează în regiunile respective. Intern: doresanul se administrează câte o lingură de desert de 3 ori pe zi, cu 30 minute înainte de mese. Durata tratamentului este necesar să fie de 2 – 3 săptămâni – în cazul afecțiunilor tubului digestiv, 8 – 10 săptămâni în cazul afecțiunilor hepatice şi hiperlipidemiei.
Contraindicațiile	Hipersensibilitate față de componenții produsului, colecistită calculoasă, pancreatită acută.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A GASTROPROTECTOARELOR

Parametrii	***Bismut subcitrat coloidal tripotasic***	***Sucralfat***	***Carbenoxolonă***
1	**2**	**3**	**4**
Mecanismul de acțiune	- în mediul acid (2,5-3,5) al sucului gastric formează oxiclorură de bismut insolubilă care are afinitate față de reziduurile proteice ale leziunii gastrice sau duodenale (şi cu mult mai puțin față de mucoasa intactă), cu formarea unei pături protectoare față de agresiuni; - creşte secreția de mucus şi formează un complex stabil cu proteinele mucinei, mărind funcția protectoare a mucusului; - stimulează sinteza locală de prostaglandine (E_2) cu consecințe citoprotectoare prin creşterea secreției de bicarbonat şi ameliorarea microcirculației; - posedă acțiune negativă asupra H. pylori prin vacuolizarea, condensarea conținutului intracelular, fragmentarea peretelui celular, precum şi dereglarea aderării bacteriilor la mucoasă. Se inhibă, de asemenea, şi activitatea enzimei produse de m/o ce posedă proprietăți mucolitice.	- în prezența acidului clorhidric eliberează aluminiu, se polimerizează cu formarea unui polianion, încărcat puternic negativ, care interacționează cu reziduurile pozitive ale leziunilor gastroduodenale cu formarea unui strat protector (ce se menține în stomac 8 ore, iar în duoden 4 ore). – Interacționând cu mucinele din componența mucusului, rezultă un gel complex cu proprietăți protectoare mecanice, adsorbante (a pepsinei şi acizilor biliari), de tampon şi schimb de ioni; - se preconizează, de asemenea, activarea sintezei şi secreției de prostaglandine cu creşterea secreției de mucus, bicarbonat şi ameliorarea microcirculației în mucoasa gastrică.	- reprezintă o sare a acidului glicerizinic, care creşte secreția de mucus bogat în glicoproteine şi bicarbonat, ce neutralizează ionii de H^+ şi creşte vâscozitatea mucusului; - amplifică fluxul sanguin în mucoasă şi micşorează eliberarea hidrolazelor (enzime lizozomale); - posedă acțiune mineralocorticoidă şi antiinflamatoare.
Efectul antiulceros	- Eficacitatea în ulcerul gastric este de 61%, în cel duodenal – 93% şi se echivalează cu cea a H_2-blocantelor (cimetidinei şi ranitidinei). – Vindecarea este mai durabilă ca la acestea, incidența recidivelor fiind de 37-62% peste un an după cura de 4-8 săptămâni. Pe o perioadă mai lungă beneficiul se reduce.	- Eficacitatea în tratamentul ulcerului constituie 73-87%. - Tratamentul îndelungat a permis diminuarea recidivelor. - În ulcerul gastric şi duodenal rezultatele sunt similare H_2-blocantelor. -Sucraltatul atenuează simptoamele şi vindecă ulcerul produs de antiinflamatoarele nesteroidiene, dar nu le previne. - Rezultate bune au fost obținute în profilaxia ulcerațiilor şi hemoragiilor de stres.	- se consideră mai eficientă în ulcerul gastric decât cel duodenal; - eficacitatea este mai mare decât la placebo, dar mai mică decât la cimetidină.

1	2	3	4
Indicațiile	- ulcer gastric şi duodenal	- ulcer gastric şi duodenal; - ulcer iatrogen; - profilaxia ulcerelor şi hemoragiilor de stres.	- ulcer gastric şi duodenal
Regimul de dozare	Câte un comprimat sau 5 ml soluție dizolvată în 15 ml apă, cu 30 min. înainte de mese şi seara la culcare. Se pot administra şi câte 2 comprimate sau 10 ml soluție înainte de dejun şi cină. Durata curei de 4 săptămâni, iar la necesitate încă 2-4 săptămâni. Asocierea cu antiacide trebuie evitată cu 30 min. înaintea meselor.	Oral, sub formă de comprimate sau suspensie (din pulbere sau granule) câte 1g de 4 ori/zi cu 30 min. înainte de mese şi seara la culcare în tratamentul ulcerului activ. Pentru profilaxia recidivelor se indică câte 1g înainte de dejun şi seara la culcare.	Se indică în prima săptămână câte 100 mg de 3 ori/zi, apoi câte 50 mg de 3 ori/zi alte 3 săptămâni după mese.
Reacțiile adverse	Au fost semnalate: - greață, vomă, diaree; - cefalee, amețeli; - înnegrirea scaunului sau şi a limbii la folosirea soluției (formarea bismutului sulfit în rezultatul interacțiunii cu hidrogenul sulfurat).	Este suportat bine. Cel mai frecvent: - constipație; - mai rar: - uscăciune în gură; - greață, vomă; - cefalee; - urticarie şi alte erupții cutanate.	- creşterea în greutate cu apariția edemelor, hipertensiunii arteriale, hipokaliemiei (din cauza efectului mineralocorticoid). Aceste efecte sunt mai frecvente la doze mari, vârstnici şi cei cu maladii cardiovasculare. Utilizarea spironolactonei înlătură efectele adverse, dar şi cel gastroprotector.
Contraindicațiile Precauții	- graviditate; - insuficiență renală.	- insuficiență renală; - nu se recomandă asocierea cu fluorchinolonele.	

PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA MOTILITĂȚII TUBULUI DIGESTIV

A. Stimulatoare ale motilității
1. Medicamentele prokinetice
2. Vomitivele (emeticele): - centrale - reflexe
3. Laxativele şi purgativele: - laxativele emoliente şi lubrifiante - laxativele de volum - purgativele osmotice saline - purgativele iritante sau de contact - laxativele de uz rectal
4. Preparatele antiflatulente

B. Inhibitoare ale motilității
1. Spasmoliticele - M-colinoblocantele - Spasmoliticele miotrope - Spasmoliticele combinate
2. Antivomitivele (antiemeticele)
3. Antidiareicele

MEDICAMENTELE PROKINETICE

Sunt substanțe ce stimulează motilitatea gastroduodenală prin mecanism dopaminoblocant sau colinomimetic şi înlătură sau ameliorează aşa simptoame ca: neplăcerea epigastrică, pirozisul, greața, voma, refluxul esofagian, senzația de dispnee şi durere retrosternală.

CLASIFICAREA PREPARATELOR PROKINETICE

Grupele de prokinetice	***Preparatele prokinetice***
1. Colinomimeticele:	a) m-colinomimeticele – aceclidină, cisaprid; b) anticolinesterazicele – galantamină, neostigmină, distigmină, fizostigmină etc.
2.D_2-dopaminoblocantele:	metoclopramidă, cisaprid, domperidon, levosulpirid,
3. Preparatele serotoninergice:	metoclopramidă, domperidon, cisaprid; togaserod etc.
4. Analogii motilinei:	eritromicină, claritromicină, azitromicină;
5. Diverse grupe:	a) analogii somatostatinei – octreotid, somatostatină; b) blocantele receptorilor colecistochininici – loxiglumid

FARMACOLOGIA PROKINETICELOR DOPAMINOBLOCANTE ŞI SEROTONINERGICE

Parametrii	*Particularitățile preparatelor*
Mecanismul de acțiune	- antagonism cu D_2-receptorii din SNC şi tractul gastrointestinal (metoclopramidă, domperidon, cisaprid, sulpirid); - stimularea diferitor tipuri de receptori specifici din SNC şi tractul gastrointestinal (metoclopramidă, domperidon, cisaprid, levosulpirid). - stimularea colinergică (posibil, prin favorizarea eliberării din neuronii mezenterici a acetilcolinei şi creşterii reactivității la ea) - metoclopramida, sulpiridul, cisapridul.
Efectele	- stimulează motilitatea stomacului şi intestinului subțire –metoclopramida, cisaprida,sulpiridul, domperidona; - creşte tonusul sfincterului inferior al esofagului şi pilorului; - împiedică relaxarea porțiunii superioare a stomacului şi stimulează contracțiile antrale cu accelerarea golirii stomacului; - creşte tranzitul spre colon; - stimulează motilitatea colonului (cisapridul); - posedă efect antivomitiv (metoclopramida, sulpiridul, domperidonul); - sulpiridul mai provoacă efecte: neuroleptic, vasodilatator şi reparant (ameliorează circulația în organele cavității abdominale).
Indicațiile	Tratamentul complex în: - esofagita de reflux; - hipomotilitatea gastrică de diferită geneză (neuropatie diabetică, anorexie nervoasă, aclorhidrie, intervenții chirurgicale etc.); - dischineziile digestive şi a căilor biliare; - voma de diversă geneză (pe fondalul toxemiei, iradierii, dereglării dietei, administrării preparatelor în cercetări radiologice, endoscopii etc.); - efectuarea unor procedee diagnostice (intubarea duodenului, examenul radiologic gastrointestinal); - tratamentul compex al ulcerului gastric şi duodenal (sulpiridul); - constipația cronică idiopatică şi pentru combaterea hipomotilității colonului la bolnavii cu leziuni medulare.
Contraindica-țiile	- maladii şi stări patologice, când stimularea motilității gastrice prezintă riscuri (hemoragii gastrointestinale, perforație digestivă, obstrucție mecanică, ileus paralitic etc.); - feocromocitom, când sunt posibile reacții hipertensive (metoclopramida, sulpiridul); - epilepsie, când boala se poate agrava (metoclopramida); - la femeile cu cancer de sân, din cauza hiperprolactinemiei (metoclopramida, domperidonul); - dischinezie tardivă, provocată de neuroleptice.
Reacțiile adverse	- somnolență, nervozitate, cefalee, insomnii, (metoclopramida, mai rar domperidonul, sulpiridul), stare depresivă ; - dereglări extrapiramidale (îndeosebi pentru metoclopramidă şi sulpirid); - amenoree, galactoree, ginecomastie (metoclopramida, domperidonul şi sulpiridul); diaree şi dureri abdominale.
Farmacocine-tica	- metoclopramida se absoarbe rapid, cu o concentrație maximă peste 40-120 min.; - biodisponibilitatea este redusă pentru domperidonă (15%) şi cisapridă (50%) din cauza efectului primului pasaj hepatic; - metabolizarea ulterioară în ficat (doar metoclopramida, circa 75%); - se elimină prin rinichi sub formă de metaboliți (metoclopramida 20% sub formă neschimbată); - $T_{0,5}$ constituie 2-4 ore (metoclopramida); 7-8 ore (domperidonul); 10 ore (cisapridul). Cisaprida şi domperidona nu penetrează bariera hematoencefalică.
Regimul de dozare	Metoclopramida- oral a câte 5-10 mg 3-4ori/zi, înainte de masă; rectal câte 20mg/zi (1-2 supozitoare); parenteral (s/c; i/m sau i/v) câte 10-20mg 1-3ori/zi; Domperidona – oral, câte 10-20mg 3ori/zi ; Cisaprida – intern, câte 5-10mg 3-4ori/zi sau rectal în supozitoare; Sulpiridul - dozele terapeutice pot oscila între 100 şi 800 mg/zi.

FARMACOLOGIA ANALOGILOR MOTILINEI CA PROKINETICE

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Mecanismul de acțiune	- Motilina reprezintă un hormon eliberat de M-celulele tubului digestiv şi celulele enterocromafinice ale sectorului proximal al intestinului subțire. - Acționează prin stimularea receptorilor motilinei de pe celulele musculaturii netede prin accelerarea sau inițierea fazei II a complexului motor migrator. - Motilina creşte motilitatea segmentelor superioare ale tubului digestiv. Eritromicina şi alte macrolide cresc motilitatea, prin stimularea receptorilor motilinici şi prin alte mecanisme necunoscute, cauzate de ameliorarea transmisiei colinergice. Actualmente, se studiază analogii sintetici ai eritromicinei (lipsiți de efectul antibacterian nedorit), precum şi analogii peptidici ai motilinei.
Efectul prokinetic	Preparatele realizează efect prokinetic, preponderent asupra etajului superior al tractului gastro-intestinal, manifestat prin: - creşterea tonusului sfincterului inferior al esofagului; - intensificarea motilității stomacului şi intestinului subțire, fără a influența asupra intestinului gros; - la bolnavii cu diabet zaharat temporar accelerează evacuarea stomacului; - contracțiile gastrice pot fi puternice, cu evacuarea în intestinul subțire a bolului alimentar insuficient prelucrat; - acest efect poate fi folosit la accelerarea eliminării din stomac a produselor nedigerate; - la utilizarea de durată se dezvoltă toleranță prin reducerea numărului receptorilor motilinici.
Indicațiile	Preparatele din grupa dată se folosesc în: - atonia gastrică la bolnavii cu diabet zaharat; - atonia intestinului subțire la bolnavii cu sclerodermie.
Regimul de dozare.	Pentru stimularea motilității gastrice, eritromicina se indică intravenos în doza de 3 mg/kg sau intern – 0,2-0,25 fiecare 8 ore. Pentru accelerarea motilității intestinului subțire, sunt suficiente doze mai mici de 40 mg intravenos, deoarece dozele obişnuite pot chiar micşora motilitatea.

PREPARATELE LAXATIVE ŞI PURGATIVE

Preparate din diverse grupe, capabile prin acțiunea la diferite nivele să inițieze şi să accelereze tranzitul intestinal şi/sau să mărească conținutul în apă al materialelor fecale.

Laxativele sunt preparate ce produc un scaun normal ca aspect şi număr.
Purgativele cresc numărul de scaune, ce după consistență devin din ce în ce mai lichide.

LAXATIVELE ŞI PURGATIVELE

CLASIFICAREA

Laxativele de volum
- semințele de Plantago;
- semințele de in;
- metilceluloza şi carboximetilceluloza de sodiu;
- agarul sau geloza;
- gelatina;
- varza de mare (laminaridul)
- produsele alimentare: pânea integrală, mămăliga de mălai necernut, legumele (varza, morcovul, sfecla, castraveții, dovleceii, ridichea, soia, fasolele, ovăsul, mazărea), fructele (prunele, smochinele, nucile, fructele uscate etc.).

Purgativele osmotice sau saline
- sulfat de magneziu;
- hidroxid şi oxid de magneziu;
- sulfat de sodiu;
- fosfat de sodiu;
- tartrat de sodiu şi potasiu;
- sarea carlovară;
- sarea morşin;
- substanțele osmotice active (sorbit, xilit);
- lactuloza;
- macrogol.

Laxativele prin înmuierea scaunului (emoliente şi lubrifiante)
- docusat de sodiu;
- lactuloză;
- ulei de parafină;
- uleiuri vegetale (de floarea soarelui, măsline, soie, mindal, grăsimea de peşte etc.).

Laxativele de uz rectal
- glicerol;
- fosfat de sodiu;
- docusat de sodiu;
- lactat de calciu şi fier;
- bisacodil;
- bicarbonat de sodiu;
- sucuri sau infuzii din plante medicinale (calendulă, pojarniță, romaniță, urzică, calanhoie, tei etc.);
- săpunul.

Purgativele iritante sau de contact

I. Cu acțiune asupra intestinului subțire:
– uleiul de ricin.

II. Cu acțiune asupra intestinului gros:

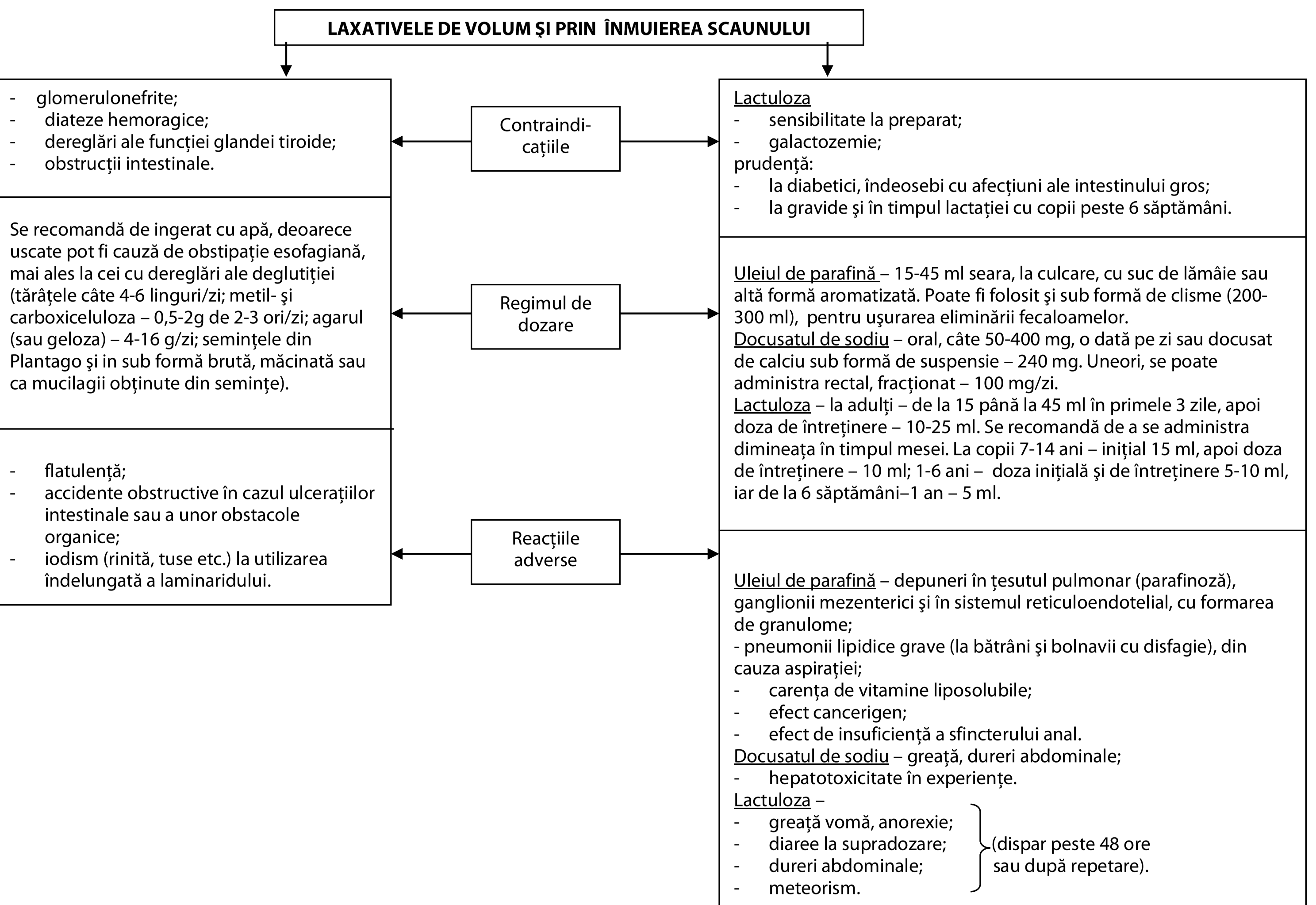
A. Preparatele ce conțin antraglicozide:
- preparatele din frangulă sau cruşin – extract lichid, uscat, ramnil, cofranil;
- preparatele din revent sau rubardă – extract solid;
- preparatele din senade – infuzie, extract solid, pursenid, senasida A+ B.

B. Preparatele sintetice:
- bisacodil;
- picosulfat de sodiu;
- fenolftaleină;
- izafenină;
- oxifensatină etc.

LAXATIVELE DE VOLUM ŞI PRIN ÎNMUIEREA SCAUNULUI

produc un scaun normal ca aspect şi consistenţă, cu dezvoltarea efectului peste 10-24 ore sau chiar mai tardiv.

	De volum	**Prin înmuierea scaunului (emoliente şi lubrifiante)**
Mecanismul de acţiune	Conţin fibre nedigerabile şi coloizi hidrofili care se măresc în volum, cresc conţinutul intestinal, stimulând ganglionii intramurali şi intensificând peristaltismul intestinal.	Pătrund în bolul fecal acţionând ca substanţe emoliente (uleiurile), sau ca substanţe tensioactive (docusat de sodiu) cu creşterea pătrunderii apei şi grăsimilor. Ca rezultat se măreşte volumul bolului fecal şi se ameliorează propulsarea şi eliminarea lui.
Efectul laxativ	Acţionează moale, fără efecte sistemice şi de excitaţie locală. Scaunul survine peste 10-24 ore sau chiar 5 zile.	Uleiurile vegetale stimulează eliberarea bilei. Uleiurile vegetale provoacă un efect laxativ moderat (uşor). Latența efectului constituie de la 6-10 până la 24-72 ore. **Docusatul de sodiu** acţionează ca o substanţă tensioactivă, contribuind la pătrunderea apei şi grăsimilor în bolul fecal. Latența efectului este de 24-72 ore Lactuloza modifică flora intestinului gros (creşte cantitatea de lactobacili), cu amplificarea acidităţii şi stimularea peristaltismului. Preparatul fixează amoniacul din intestinul gros, cu reducerea absorbției lui în vena portă.
Indicaţiile de administrare	- Constipaţii cronice, funcţionale la bolnavii cu anorexie şi la cei la care obiceiurile sau restricţiile alimentare nu permit realizarea unui conţinut intestinal, care să susţină peristaltismul fiziologic.	- pacienților ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului – bătrâni, bolnavi la pat; - bolnavilor cu afecțiuni anale acute-hemoroizi, fisuri; - bolnavilor ce necesită evitarea efortului la defecație; - gastrite, duodenite, enterite, colite. Lactuloza se indică în: - constipații cronice; - dereglări ale digestiei cauzate de procesele de putrefacție în rezultatul intoxicațiilor alimentare; - encefalopatie hepatică.


LAXATIVELE DE VOLUM ŞI PRIN ÎNMUIEREA SCAUNULUI
- glomerulonefrite;
- diateze hemoragice;
- dereglări ale funcției glandei tiroide;
- obstrucții intestinale.
Contraindi-cațiile
Lactuloza
- sensibilitate la preparat;
- galactozemie;
prudență:
- la diabetici, îndeosebi cu afecțiuni ale intestinului gros;
- la gravide şi în timpul lactației cu copii peste 6 săptămâni.
Se recomandă de ingerat cu apă, deoarece uscate pot fi cauză de obstipație esofagiană, mai ales la cei cu dereglări ale deglutiției (tărâțele câte 4-6 linguri/zi; metil- şi carboxiceluloza – 0,5-2g de 2-3 ori/zi; agarul (sau geloza) – 4-16 g/zi; semințele din Plantago şi in sub formă brută, măcinată sau ca mucilagii obținute din semințe).
Regimul de dozare
Uleiul de parafină – 15-45 ml seara, la culcare, cu suc de lămâie sau altă formă aromatizată. Poate fi folosit şi sub formă de clisme (200-300 ml), pentru uşurarea eliminării fecaloamelor.
Docusatul de sodiu – oral, câte 50-400 mg, o dată pe zi sau docusat de calciu sub formă de suspensie – 240 mg. Uneori, se poate administra rectal, fracționat – 100 mg/zi.
Lactuloza – la adulți – de la 15 până la 45 ml în primele 3 zile, apoi doza de întreținere – 10-25 ml. Se recomandă de a se administra dimineața în timpul mesei. La copii 7-14 ani – inițial 15 ml, apoi doza de întreținere – 10 ml; 1-6 ani – doza inițială şi de întreținere 5-10 ml, iar de la 6 săptămâni–1 an – 5 ml.
- flatulență;
- accidente obstructive în cazul ulcerațiilor intestinale sau a unor obstacole organice;
- iodism (rinită, tuse etc.) la utilizarea îndelungată a laminaridului.
Reacțiile adverse
Uleiul de parafină – depuneri în țesutul pulmonar (parafinoză), ganglionii mezenterici şi în sistemul reticuloendotelial, cu formarea de granulome;
- pneumonii lipidice grave (la bătrâni şi bolnavii cu disfagie), din cauza aspirației;
- carența de vitamine liposolubile;
- efect cancerigen;
- efect de insuficiență a sfincterului anal.
Docusatul de sodiu – greață, dureri abdominale;
- hepatotoxicitate în experiențe.
Lactuloza –
- greață vomă, anorexie;
- diaree la supradozare;
- dureri abdominale;
- meteorism.
(dispar peste 48 ore sau după repetare).

PURGATIVELE OSMOTICE

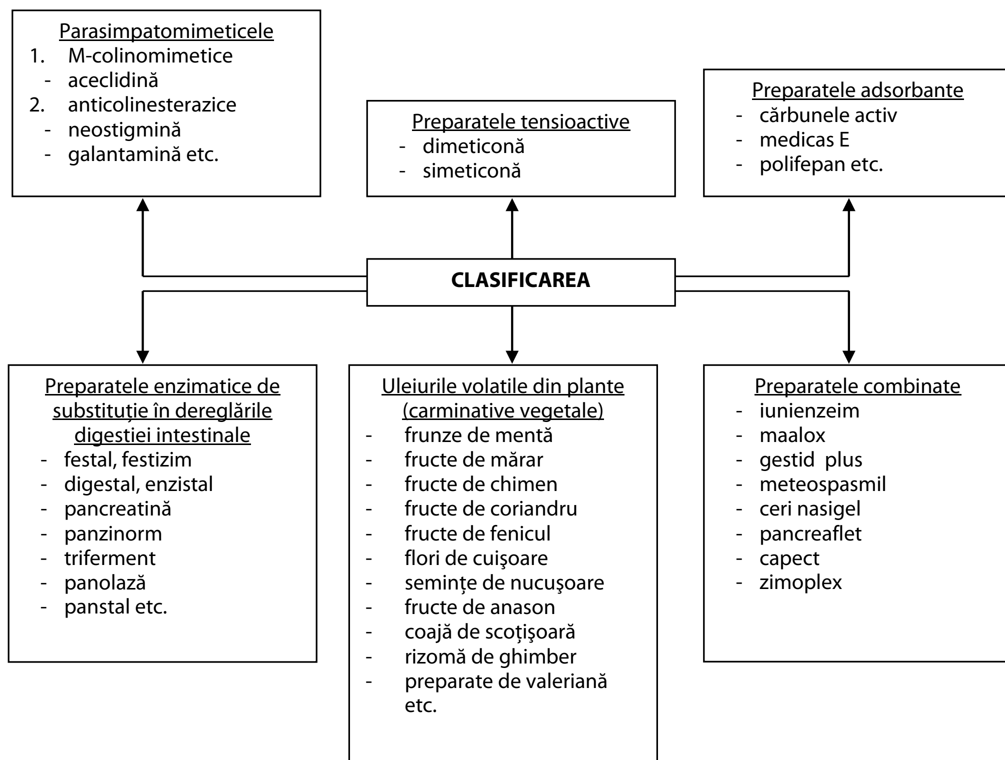
Mecanismul de acțiune	Datorită cationilor şi anionilor ce practic nu se absorb din tubul digestiv, contribuie la creşterea presiunii osmotice şi respectiv micşorarea reabsorbției apei. În aşa fel, creşte conținutul lichid al intestinului care stimulează, secundar, peristaltismul tuturor segmentelor. Sulfatul de sodiu excită direct receptorii. Aceste preparate stimulează, de asemenea, secreția sucurilor digestive, relaxează sfincterul Oddi.
Farmacodinamia	În dependență de doză, poate provoca efect laxativ şi/sau purgativ. În doze mici, acționează laxativ, cu dezvoltarea efectului peste 4-7 ore. Dozele mai mari acționează purgativ, cu scaune lichide ce survin la 1-3 ore după administrare.
Indicațiile	De regulă, sunt folosite în caz de necesitate a evacuării rapide a întregului conținut intestinal: - pentru examenul radiologic, endoscopic; - înaintea intervențiilor chirurgicale; - în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare. În constipațiile cronice, funcționale ele nu sunt preferabile. Pot fi utile doar profilactic în doze laxative la bătrâni, în timpul călătoriilor, deplasărilor. Sorbitul, datorită efectului mai moale şi eliberării din el a fructozei, se preferă la copii, deoarece poate ameliora procesele metabolice şi regeneratoare ale mucoasei.
Regimul de dozare	De obicei, se indică dimineața pe nemâncate sub formă de soluții izotone, îndeosebi la asocierea cu 2-3 pahare apă caldă. Sulfatul de magneziu – 10-30g ca purgativ; 5g – ca laxativ; Hidroxidul şi oxidul de magneziu – 2-4 g ca laxativ; Citratul de magneziu – 200 ml soluție standardă; Sulfatul de sodiu – 10-15 g ca laxativ; 20-30 g – ca purgativ; Fosfatul de sodiu – 4-8 g ca laxativ; Sarea morşin – 10 g; Lactuloza – 15-30 ml sirop;
Reacțiile adverse	- greață, vomă, dureri cu caracter de colici (datorită acțiunii iritante); - deshidratare, îndeosebi la administrarea repetată şi/sau a soluțiilor concentrate; - un şir de efecte sistemice, datorită absorbției (a ionilor de sodiu, ce pot fi periculoase la bolnavii cu insuficiență cardiacă, precum şi hipokaliemia cu consecințele respective); - absorbția ionilor de magneziu, deşi limitată, poate fi cauză de inhibiție a SNC, transmisiei neuromusculare, activității cordului; - absorbția fosfaților poate cauza hipocalciemia, până la comă;
Contraindicațiile	- enterocolite; - colecistite calculoase; - copii până la un an.

PURGATIVELE IRITANTE SAU DE CONTACT

Parametrii	***Cu acțiune asupra intestinului subțire***	***Cu acțiune asupra intestinului gros***
1	**2**	**3**
Mecanismul de acțiune	În mediul alcalin al duodenului, sub acțiunea bilei şi lipazei, uleiul de ricin se transformă în acid ricinolic şi glicerină. Acidul ricinolic: a) excită chemoreceptorii cu creşterea peristaltismului, precum şi reține absorbția apei şi electroliților; b) posedă proprietăți detergente, crescând permeabilitatea mucoasei intestinale. Uleiul neschimbat şi glicerina manifestă proprietăți mucilaginoase, cu propulsarea conținutului intestinal.	Antrachinonele – în mediul alcalin, sub influența enzimelor digestive şi bacteriene se scindează, cu formarea antrachinonelor – emodinei, acidului crizofanic, reinei. Aceastea se eliberează în intestinul gros excitând receptorii colonului şi accelerând pasajul intestinal. Preparatele sintetice – fenolftaleina, bisacodilul – au proprietăți asemănătoare antraglicozidelor. Inhibă activitatea Na^+, K^+, ATP-azei mucoasei intestinului gros, dereglând absorbția apei şi electroliților, stimulează sinteza prostaglandinelor E_1. Picosulfatul de sodiu – reduce absorbția apei şi electroliților, cu creşterea peristaltismului.
Efectul purgativ	Se dezvoltă peste 2-6 ore de la administrare.	La antrachinone – efectul apare peste 5-10 ore, cu 1-2 scaune moi sau semilichide. La administrarea repetată, se dezvoltă toleranța ce necesită creşterea dozei, însă sunt posibile reacții adverse, inclusiv efect paradoxal. Preparatele sintetice – efectul se dezvoltă peste 4-8 ore de la administrarea orală, iar după cea rectală peste 20-60 min. Datorită absorbției parțiale şi circulației enterohepatice, efectul se poate menține 2-4 zile (îndeosebi la fenolftaleină). La picosulfat efectul se dezvoltă peste 10-12 ore.
Indicațiile	În situațiile ce necesită evacuarea rapidă a intestinului: - pregătirea pentru examenul radiologic, endoscopic; - pregătirea pentru intervențiile chirurgicale. În cazuri excepționale de constipație cronică, funcțională, refractară la măsurile igieno-proflactice şi la laxativele de volum şi prin înmuierea scaunului. Uneori pot fi utilizate în situații de constipații hipotone (după intervenții chirurgicale, naşteri, la bătrâni).	
Contraindicațiile	– apendicita acută sau orice altă situație, care poate evolua spre abdomen acut; - în timpul gravidității (poate stimula travaliul); - hemoragii intestinale şi uterine; - glomerulonefrite acute şi cronice;	- nefrozonefrite; - intoxicații cu toxine liposolubile; - cistite; - constipație spastică, obstrucție mecanică.

1	2	3
Reacțiile adverse	uneori: - greață; - dureri şi colici intestinale.	Antrachinonele – toleranța şi colita atrofică cu constipație cronică, perisistentă la administrarea repetată; - melanoza colonului – o culoare cafenie închisă cauzată de acumularea macrofagilor pigmentați; - hepatotoxicitate; - colorarea sudorației, urinei şi laptelui în culoare galbenă la reacția acidă şi roşie la cea alcalină. Preparatele sintetice (îndeosebi fenolftaleina): - hipokaliemie; - reacții alergice grave (de la erupții la şoc anafilactic); - colici intestinale; - tahicardie, colaps; - hepato- şi nefrotoxicitate; - colorarea urinei şi fecalelor în roşu dacă reacția acestora este alcalină; - rar sindromul lupoid; Picosulfatul de sodiu – e posibilă diareea.
Regimul de dozare	La adulți – 15-30 ml (1-2 linguri de masă) într-o priză sau 15-20 capsule a 1g timp de 30 min. cu apă caldă dulcie. La copii – 1-5 ml până la 2 ani şi 5-15 ml peste 2 ani. E preferabil de administrat pe nemâncate, cu suc de lămâie sau emulsii aromatizate.	Extractul lichid de frangulă (cruşin) – 20-40 pic; extractul solid (ramnil) 1-2 comprimate a 0,2g ; cofranil 0,05-0,1; extractul de revent (pulbere) 0,5-1; extractul solid de senă 0,3-0,6; tisasenul – 0,01-0,04. Fenolftaleina – 60-200 mg de 1-3 ori/zi la adulți şi 15-30 la copii, de obicei seara; Bisacodilul – 5-15 mg (1-3 comprimate sau dragee) pe noapte la adulți şi 5-10 ml la copii sau sub formă de supozitoare 1-2 (10-20 mg) pe noapte sau în caz de necesitate. Izafenina – 10-20 mg seara, pe nemâncate. Izamanul – conține 5 mg izafenină şi 150 mg manit; câte 1-2 comprimate seara pe nemâncate. Oxifensatina – câte 1-3 comprimate a 7 mg seara, înainte de masă. Picosulfatul de sodiu – câte 10 pic. înainte de somn la adulți şi câte 5-8 pic. la copii peste 4 ani.

ANTIFLATULENTELE
remedii medicamentoase sau principii active de origine diversă, care favorizează eliminarea gazelor din intestin, atenuând sau înlăturând senzaţiile neplăcute de distensie a stomacului şi/sau intestinului



MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIFLATULENTELOR

Preparatele	*Mecanismul de acțiune*
Preparatele tensioactive	- micşorează tensiunea superficială a bulelor de gaze cu efect antispumant. Gazele eliberate sunt absorbite de intestin sau eliminate prin peristaltism.
Cărbunii activi	Datorită porității bine dezvoltate (macro-, mezo- şi micropori), are loc adsorbția moleculelor de gaze sau vapori de macro- şi mezopori, cu condensarea lor ulterioară. Această proprietate este redusă în mediul lichid al intestinului. Posibil că eficacitatea va fi mai mare, când flatulența este cauzată de diferite procese de putrefracție, dereglări ale nutriției sau de activitatea unor bacterii în tubul digestiv. La baza beneficiului terapeutic vor sta aşa mecanisme ca: a) depurarea sucurilor digestive de substanțele toxice sau intermediare ale metabolismului; b) modificarea spectrului lipidic şi proteic al conținutului intestinal; c) adsorbția bacteriilor şi / sau toxinelor bacteriene cu normalizarea florei intestinale.
Carminativele vegetale	Prin intermediul componenților săi (uleiuri volatile, glicozide, flavonoide etc) exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei cu o stimulare uşoară a peristaltismului şi relaxarea sfincterelor.
Preparatele enzimatice	Prin substituția enzimelor digestive, deficitare în intestin, se normalizează procesele de scindare a produselor alimentare cu ameliorarea proceselor de absorbție şi de preîntâmpinare a formării produselor intermediare şi de putrefracție, inclusiv a gazelor.
Preparatele combinate	Mecanismul de acțiune se explică prin prezența substanțelor tensioactive (maalox plus, meteospasmil, ceri nasigel, gestid, iunienzeim etc), precum şi a celor adsorbante (capect, maalox plus, gestid, iunienzeim etc)
Parasimpatomimeticele	Datorită acțiunii directe (M-colinomimeticele) sau indirecte (anticolinesterazicele) asupra M-colinoreceptorilor musculaturii netede ale tubului digestiv creşte peristaltismul şi relaxează sfincterele.
Caolin	Are proprietatea de a adsorbi toxinele bacteriene, bacteriile, precum şi produsele de fermentație şi putrefacție intestinală.
Pectină	Conține polizaharide ce formează în apă soluții mucilaginoase cu proprietăți adsorbante şi mecanic protectoare. Sunt recomandate îndeosebi, în stările de diaree însoțite de meteorism.

INDICAȚIILE ŞI POSOLOGIA ANTIFLATULENTELOR

Preparatele	*Indicațiile*	*Regimul de administrare*
Preparatele tensioactive	- flatulența şi distensia intestinală, inclusiv postoperatorie; - dispepsia, sindromul Remheld; - pregătirea pentru cercetarea radiologică a tubului digestiv şi organelor bazinului mic.	- simeticona, ca antiflatulent, la adulți şi copii de vârstă şcolară – câte 40-80 mg 3-5 ori/zi, iar la sugari şi preşcolari – câte 40mg 3-5 ori/zi; - în vederea pregătirii pentru ultrasonografie şi investigația radiologică, se indică câte 80 mg 3 ori/zi, cu o zi înainte, şi 80 mg dimineața, în ziua examenului. Preparatul se ingerează în timpul mesei sau după masă, la necesitate şi înainte de somn; - dimeticona se administrează câte 80-160 mg în timpul sau după masă, iar la necesitate şi înainte de somn. Comprimatele trebuie rumegate (masticate); - dimeticonă (disflatil) se indică în picături, câte 25-50 pic. după fiecare masă şi înainte de somn la adulți, iar la copii până la 6 ani şi 6-15 ani – respectiv câte 10 şi 15 picături după fiecare masă şi înainte de somn.
Maalox plus	- meteorism	La adulți câte 1-2 comprimate sau 1-2 lingurițe (5-10 ml) suspensie de 4 ori/zi peste o oră după masă şi înainte de somn.
Meteospasmil	- tratamentul simptomatic al dereglărilor funcționale cu meteorism	Câte 1 capsulă 2-3 ori/zi.
Cerri nasigel	- maladiile tubului digestiv însoțite de meteorism	Doza se stabileşte individual, în dependență de nozolgie. Doza medie constituie 10-20 ml suspensie între mese şi înainte de somn, dar nu mai mult de 120 ml/zi.
Iunienzeim	- meteorism (inclusiv după administrarea hranei)	Câte un comprimat după sau în timpul mesei.
Cărbune medicinal	- meteorism; - dispepsie	Câte 1-2 g pulbere sau 1 – 3 comprimate 3-4 ori/zi dizolvate în apă sub formă de suspensie.
Gestid	- meteorism	Câte 1-2 comprimate 3-4 ori/zi cu 1-2 ore după masă. Comprimatele trebuie masticate.
Capect	- meteorism (îndeosebi asociat cu diaree)	Sunt recomandate doze de 5-15 g/zi caolin, (25-75 ml suspensie), fracționat, înainte de masă.
Carminative vegetale	- neplăcerea în distensie gastrică şi intestinală	Utilizate sub formă de uleiuri volatile, emulsii, soluții apoase, siropuri, tincturi etc., dozate individual, în dependență de forma medicamentoasă şi starea patologică. Apa de mărar – câte 1 lingură de 3-6 ori/zi Ulei de fenicul – 5-10 picături la o priză Infuzie din fructe de tmin (100-200 ml) – câte o lingură de 3-4 ori/zi. Specia carminativă – infuzie (o lingură la 200 ml) – câte ¼-½ pahar dimineața şi seara.
Parasimpatomimeticele	- în situații grave de meteorism, îndeosebi postoperatorii, ce nu se supun corecției cu alte antiflatulente.	Individual, în dependență de clinică şi preparatul utilizat.

PREPARATELE COMBINATE UTILIZATE CA ANTIFLATULENTE

Denumirea preparatului	*Componența*	*Particularitățile d acțiune*
Zimoplex	Amilază – 1850 UA lipază – 1300 UA protează 1-170 UA celulază – 1120 UA dimeticonă – 255,5 mg	Preparat complex, ce prin dimeticonă exercită efect antispumant, iar prin enzime ameliorează procesele de digestie cu diminuarea meteorismului.
Meteospas-mil	Simeticonă – 300 mg Alverină – 60 mg	Preparat cu efect antiflatulent prin micşorarea tensiunii superficiale a bulelor de gaze datorită simeticonei şi spasmolitic prin alverină citrat (asemănător papaverinei).
Maalox plus	Aluminiu hidroxid – 200mg Magneziu hidroxid – 200mg Simeticonă 25 mg (în comprimat)	- efect neutralizant față de acidul clorhidric, precum şi protector față de mucoasă; - prin prezența simeticonei se realizează efectul antiflatulent.
Cerri nasigel	În 5 ml suspensie: Aluminiu hidroxid – 200 mg, Magneziu hidroxid – 200 mg, Simeticonă – 200 mg.	Similar cu maalox plus
Gestid	Aluminiu hidroxid – 300mg, Magneziu hidroxid – 25mg, Magneziu trisilicat – 50 mg, Simeticonă – 10mg.	Similar cu maalox plus
Iunienzeim	Alfa-amilază – 20 mg, Papaină – 30 mg, Simeticonă-50 mg, Cărbune medicinal – 75 mg, Nicotinamidă – 25 mg (în 5 ml suspensie).	Preparat cu acțiune complexă prin: - ameliorarea digestiei datorită alfa-amilazei şi enzimei proteolitice papainei; - diminuarea formării gazelor datorită micşorării tensiunii superficiale (efect antispumant-simeticona); - adsorbția gazelor şi toxinelor formate în procesul digestiei intestinale (cărbunele medicinal); - reglarea microflorei intestinale şi metabolismului (nicotinamida).
Capect	Caolin – 965 mg, Pectină – 21,5 mg.	- efect antiflatulent şi antidiareic prin proprietăți adsorbante şi protectoare.
Pancreoflet	Pancreatină - 170 mg cu: amilază – 5500 UA, lipază – 6500 UA, protează – 400 UA, dimeticonă – 80 mg.	Similar cu zimoplex.

ANTISPASTICELE MUSCULATURII NETEDE (SPASMOLITICELE)

Substanțe medicamentoase capabile să împiedice spasmele musculaturii netede a organelor interne, vaselor, fie prin influența asupra aparatului nervos, fie prin acțiune directă asupra mecanismelor de contracție şi relaxare, sau prin ambele mecanisme concomitent.

CLASIFICAREA ANTISPASTICELOR MUSCULATURII NETEDE

Neurotrope:

I. M-colinoliticele
- atropină
- scopolamină
- butilscopolamină
- platifilină
- metociniu
- prifiniu
- metilscopolamină
- propantelină
- metantelină

Diverse mecanisme:

- nitrații (nitroglicerină, izosorbid mono- şi dinitrat)
- blocantele canalelor calciului (verapamil, nifedipină)

Miotrope:

I. Der.izochinolinei
- papaverină
- drotaverină
- mebeverină
- rociverină
- alverină

II. Metilxantinele
- aminofilină
- xantinol nicotinat

III. Diverse
- benciclan
- fenicaberan
- otiloniu
- pipoxolan
- pinaveriu

Mixte:

I. Cu efect spasmolitic şi analgezic:
- baralgină
- maxigan
- trigan
- spasgan
- spasmalgon
- spasmalgin
- zologan
- minalgon
- veralgan

II. cu efect spasmolitic şi antiinflamator:
- besalol
- bevisal

III. cu diverse efecte:
- spasmoveralgină
- nicoşpan
- belalgină
- belastezină
- becarbon

INDICAŢIILE SPASMOLITICELOR MIOTROPE ŞI COMBINATE

Papaverină
Drotaverină
Mebeverină
Pipoxolan
Actiloniu
Fenicaberan
Benciclan
Rociverină

(→ I; → II)

Baralgină, Veralgan, Trigan, Maxigan, Bişpan, Spasgan, Spasmoveralgină, Spasmalgon, Minalgon, Zologan, Spasvin

(→ I; → II)

Papaverină
Drotaverină
Benciclan
Fenicaberan

(→ III)

<u>I. Spasmele musculaturii netede ale tubului digestiv</u>

- spasmele porţiunii centrale şi cardiace a stomacului;
- colicele biliare;
- diskineziile hipermotorii ale căilor şi viziculei biliare;
- colica intestinală;
- colicile postoperatorii cu meteorism;
- colita spastică;
- colecistitele;
- constipaţiile spastice;
- proctită, tenesme;
- ulcerul duodenal şi gastric (tratament complex);
- pregătirea pentru cercetările endoscopice.

<u>II. Spasmele musculaturii netede ale tractului genito-urinar</u>

- colicele renale;
- spasmele ureterelor;
- dureri în dismenoree;
- iminenţa avortului spontan şi naşterii premature;
- micşorarea excitabilităţii uterului în timpul naşterii;
- spasmul colului uterin în timpul naşterii sau întârzierea deschiderii lui;
- contracţiile uterine după naştere.

III. Spasmele musculaturi netede vasculare

- tratamentul complex al crizei hipertensive;
- spasmele vaselor periferice şi cerebrale;
- accesele de angină pectorală (în caz de neeficacitate a nitroglicerinei);
- adjuvant, ca premedicaţie, în sindromul doloros.

Antispasticele musculaturii netede	
Neurotrope	Manifestă antagonism cu acetilcolina la nivelul receptorilor colinergici postsinaptici muscarinici (M_3). Efectul este mai intens în cazul când spasmele sunt produse de nervul parasimpatic şi redus, în caz de maladii inflamatorii şi alergice. M-colinoliticele diminuează tonusul şi peristaltismul stomacului şi intestinului, cu constricția sfincterelor şi micşorarea secreției glandelor. Este influențată de asemenea musculatura tractului biliar şi urinar. Ele sunt utile pentru combaterea: - spasmelor gastrice (ulcer, diskinezii antrale); - spasmelor duodenale; - hipermotilității intestinului subțire şi colonului; - spasmelor căilor biliare; spasmelor musculaturii tractului urinar.
Miotrope	Preparate ce influențează direct asupra musculaturii netede fără a influența receptorii specifici. Mecanismul, la majoritatea, se realizează prin inhibiția fosfodiesterazei cu creşterea AMPc. Probabil, se vor deosebi prin influența preponderentă asupra diferitor tipuri de izoenzime (I-IV) ale fosfodiesterazei localizate în diferite organe cu musculatură netedă. Pentru derivații metilxantinei se presupune şi o influență blocantă asupra receptorilor adenozinici, manifestată îndeosebi pentru musculatura netedă a bronhiilor. Acest mecanism, posibil, e mai puțin important în acțiunea asupra tubului digestiv etc.
Combinat	Preparate ce posedă efect spasmolitic prin blocarea M-colinoreceptorilor şi influență miotropă directă. Concomitent, majoritatea din aceste preparate mai posedă efecte suplimentare ca: analgezic, sedativ, simpatomimetic, antiinflamator. Se caracterizează printr-o acțiune mai durabilă – 5-8 ore după administrarea parenterală și 10-12 ore după cea enterală. În același timp, injectarea i/v, contribuie la dezvoltarea rapidă a efectului (peste câteva minute), iar după cea i/m – peste 20-30 min.

CARACTERIZAREA ANTISPASTICELOR NEUROTROPE

Preparatul	*Calea de administrare*	*Durata efectului*	*Indicațiile*	*Regimul de dozare*
Atropină	s/c, intern	3-5 ore	- colicele biliare; - colicele intestinale.	- în stările acute – s/c, câte 0,5-1 ml sol. 0,1%; - în cazurile mai uşoare se poate indica intern, câte 0,3-1 mg de 3-4 ori/zi, sub formă de comprimate, pulbere, soluții.
Platifilină	s/c, intern, rectal		- colicele biliare; - colicele intestinale.	S/c, câte 1-2 ml sol.0,2%, iar în cazurile uşoare – câte 2 – 5 mg de 2-3 ori/zi, intern sau 5-10 mg de 2 ori/zi rectal.
Butilsco-polamină	intern, rectal, s/c; i/m; i/v.	6-8 ore	- colicele renale; - spasmele ureterelor; - colica biliară; - diskinezia hipermotorie a căilor şi veziculei biliare; - colecistitele; - colicele intestinale; - pilorospasm; - boala ulceroasă în acutizare (tratament complex); - dismenoreea.	La adulți şi copii peste 6 ani câte 10-20 mg cu puțină apă sau câte o lingură de masă soluție (5 ml-15 mg) de 3-5 ori/zi. Rectal se administrează câte 1-2 supozitoare de 3-5 ori/zi. La copii 1-6 ani se indică câte 1-2 lingurițe de 3 ori/zi sau câte 1 supozitor pentru copii (0,0075) de 3 ori/zi. În cazurile grave se injectează s/c, i/m sau i/v câte 1-2 ml (până la 5 ml) de 3 ori/zi la adulți şi 0,25-0,5 ml de 3 ori/zi la copii.
Propante-lină	intern	6 ore	- stările spastice ale tubului digestiv; - spasmele căilor biliare; - ulcerul duodenal şi gastric.	Câte 15 mg de 4 ori/zi.
Metilsco-polamină	intern	8 ore	Analogic butilscopolaminei	Câte 2,5 mg de 3ori/zi.

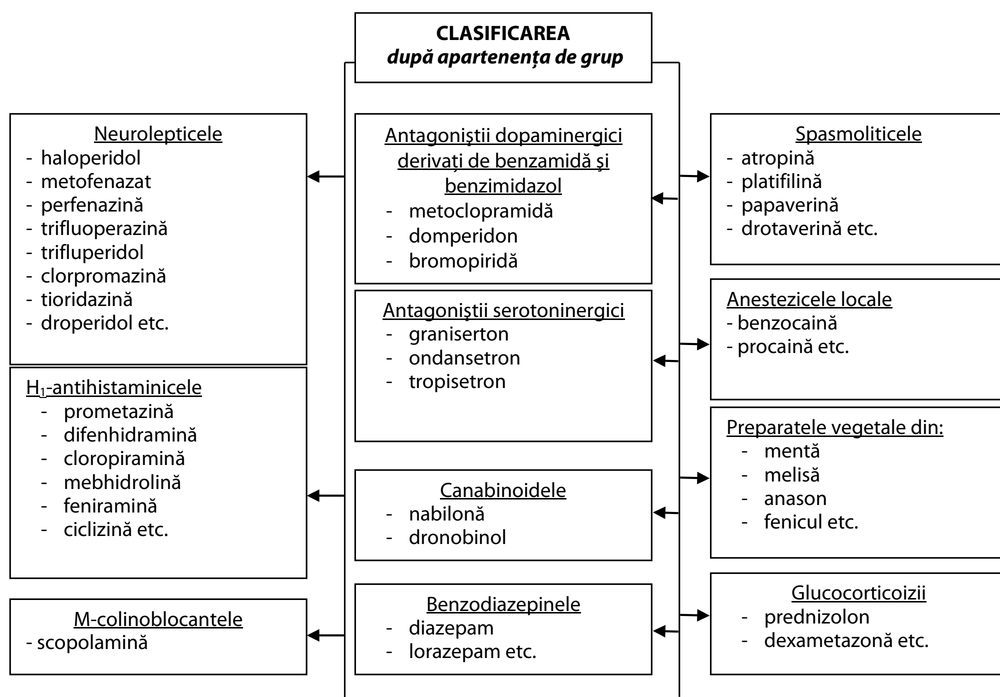
POSOLOGIA ŞI REGIMUL DE DOZARE AL SPASMOLITICELOR MIOTROPE ŞI COMBINATE

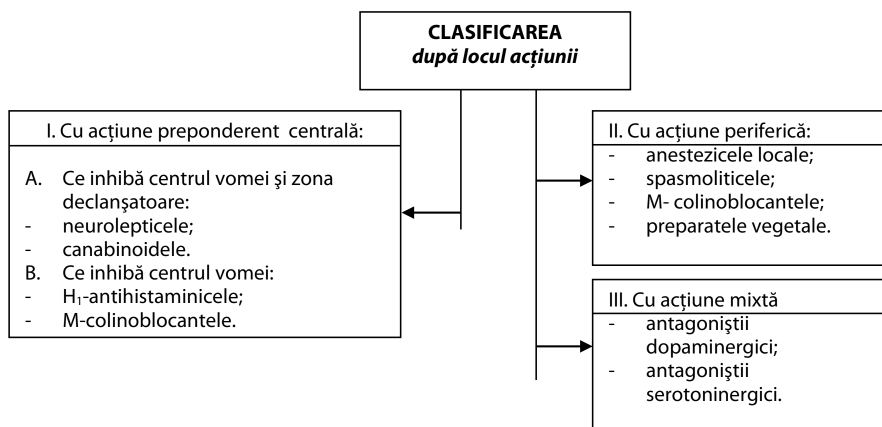
Preparatul	*Calea de administrare*	*Regimul de dozare*
Papaverină	s/c i/m i/v	Doza pentru o priză pentru adulți – 10-20 mg (1-2 ml sol.1% sau 0,5-1 ml sol. 2%) la un interval nu mai puțin de 4 ore.
	intern	Câte 40 mg de 2 – 4 ori/zi.
	rectal	20-50 mg de 2 – 4 ori/zi.
Drotaverină	s/c i/m i/v	Câte 2 – 4 ml sol. 2% de 1-3 ori/zi pentru adulți; Copii până la 6 ani – câte 10-20 mg de 1 – 2 ori/zi, iar 6-12 ani – 20 mg de 1-2 ori/zi.
	intern	40 – 80 mg de 3 ori/zi.
Mebeverină	intern	Câte 0,1 de 4 ori sau 0,135 de 3 ori/zi.
Pipoxolan	intern	Câte 20 mg de 3-6 ori/zi.
	rectal	Câte 30 mg de 1-3 ori/zi.
Octiloniu	intern	Câte 1 drajeu (40 mg) de 2-3 ori/zi.
Fenicaberan	intern	Câte 20 mg de 3-6 ori/zi în prima săptămână, apoi încă 2 săptămâni – câte 20 mg de 3 ori/zi.
	i/m	În accese de angină pectorală câte 2 ml sol.0,25%.
Benciclan	intern	Câte 0,1-0,2 de 1- 2 ori/zi, timp de 3- 4 săptămâni.
	i/v	În cazuri acute sau grave câte 2- 4 ml (50-100 mg) de 1-2 ori/zi.
	i/m	50 mg (2 ml) de 1- 2 ori/zi.
Rociverină	intern	Câte 10 mg de 3- 4 ori/zi, uneori câte 20 mg la priză în caz de necesitate.
	rectal	Câte 25mg de 2- 3 ori/zi.
	i/m, i/v lent	Câte 20- 40 mg, repetată, în caz de necesitate, la 2 ore.
Baralgină	i/v lent	Câte 5 ml, timp de 5- 8 min., la un interval de 6- 8 ore.
	i/m	În caz de dureri moderate, câte 2-5 ml de 2-3 ori/zi. La copii: 1- 4 ani – 0,2 ml; 5-7 ani – 0,4 ml; 8-11 ani – 0,5 ml; 12-14 ani – 0,8 ml.
	intern	Câte 1-2 comprimate de 2-4 ori/zi La copii: 6-8 ani – ½ comprimat/zi; 9-12 ani – ½ - 1 comprimat/zi; 13-15 ani – 1-1 ½ comprimat/zi.

CONTRAINDICAȚIILE, PRECAUȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE
ALE SPASMOLITICELOR MIOTROPE ŞI COMBINATE

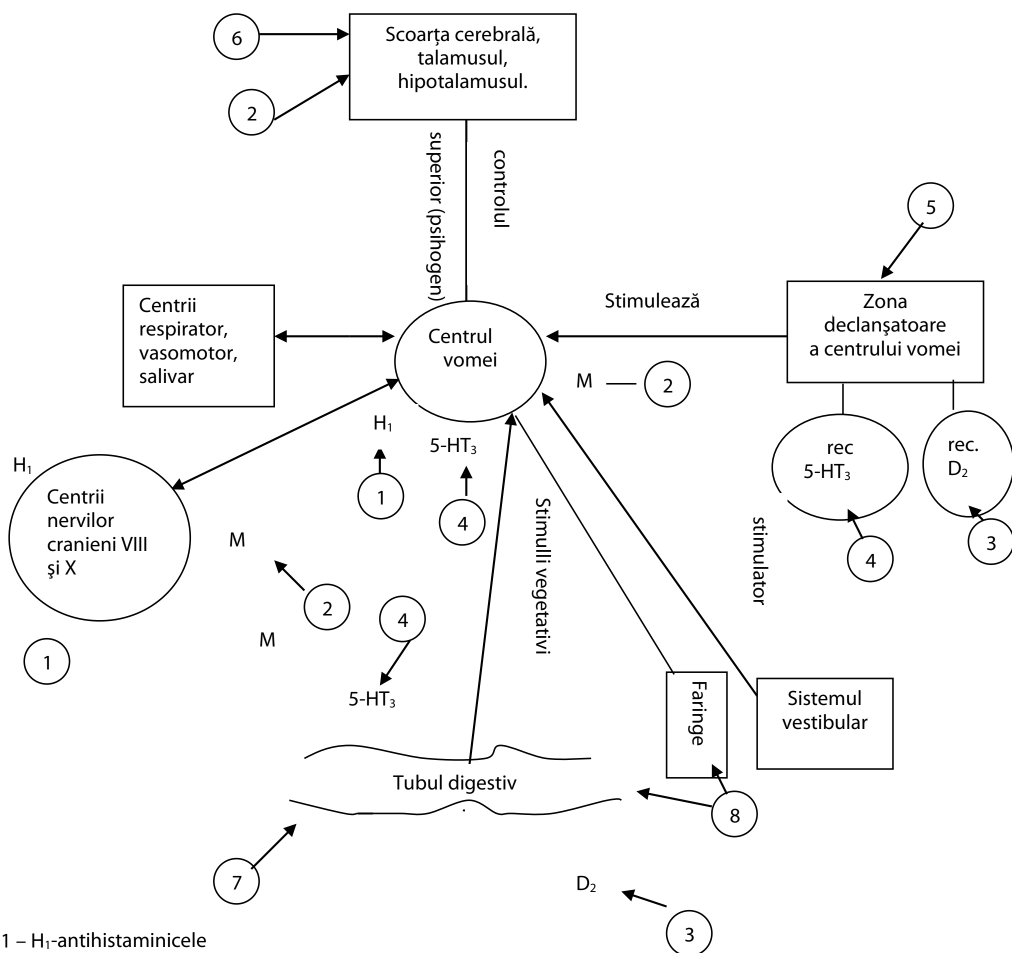
Preparatul	*Contraindicațiile*	*Precauțiile*	*Reacțiile adverse*
1	**2**	**3**	**4**
Drotaverină		- graviditatea; - bolnavii cu ateroscleroză marcată a coronarelor.	- palpitații; - sudorație; - amețeli; - senzație de căldură; - la administrarea i/v – micşorarea PA până la colaps, bloc AV, inhibiția centrului respirator

1	2	3	4
Papaverină	- stări comatoase; - inhibiția respirației; - dereglări ale conductibilității atrio-ventriculare; - copii până la un an; - sensibilitate la preparat; - asocierea cu alcoolul.	- pacienții senili; - pacienții slăbiți; - bolnavii cu traume cerebrale; - dereglări hepatice şi renale; - hipotireoză; - tahicardie supraventriculară; - stări de şoc; - graviditatea şi lactația; - asocierea cu inhibitoarele SNC, IMAO.	- greață; - constipații; - somnolență; - sudorație excesivă; - la doze mari sau i/v rapid – hipotermie, tahicardie, hipotensiune, colaps, asistolie, bloc AV.
Fenicaberan	- nefrite cronice cu edeme; - ulcer gastric şi dudenal cu hemoragii; - diabet zaharat; - graviditate.	- controlul PA în infarctul acut de miocard	- amețeli, cefalee; - slăbiciune; - micşorarea apetitului.
Benciclan	- insuficiență renală; - dereglări hepatice grave; - insuficiență respiratorie; - tahiaritmii.	- i/m şi i/v la pacienții cu reducerea funcției cardio-respiratorii; - tendința la colaps; - adenomul de prostată cu dereglări ale urinării.	- amețeli, cefalee; - slăbiciune; - excitație, dereglări de somn; - la vârstnici – tremor, simptoame epileptiforme, halucinații; - uscăciune în gură, greață, anorexie, diaree, creşterea tranzitorie a transaminazelor; - tahicardie, leucopenie eczantemă, dereglări renale.
Rociverină	- glaucom; - enureză; - hipertrofia prostatei; - sensibilitate la preparat.	- hipertensiune arterială; - maladii cardiovasculare.	- fenomene atropinice- uscăciune în gură, midriază, tahicardie, constipație, tremor, hiperemia feței.
Baralgină şi preparatele înrudite	- reacțiile alergice la derivații de pirazolidină; - granulocitopenii; - porfirie acută intermitentă; - forme grave de insuficiență cardiacă; - tahiaritmii; - insuficiență coronariană; - glaucom; - colaps; - hipertrofia prostatei; - obstrucții mecanice ale tubului digestiv, megacolon; - nou-născuți şi sugarii până la 4 luni.	- infarctul acut de miocard; - graviditate; - asocierea cu inhibitoarele SNC; - la bolnavii cu astm bronşic.	- reacții alergice; - granulocitopenii.


ANTIVOMITIVELE (antiemeticele)
CLASIFICAREA
după apartenența de grup
Neurolepticele
- haloperidol
- metofenazat
- perfenazină
- trifluoperazină
- trifluperidol
- clorpromazină
- tioridazină
- droperidol etc.
H1-antihistaminicele
- prometazină
- difenhidramină
- cloropiramină
- mebhidrolină
- feniramină
- ciclizină etc.
M-colinoblocantele
- scopolamină
Antagoniștii dopaminergici derivați de benzamidă și benzimidazol
- metoclopramidă
- domperidon
- bromopiridă
Antagoniștii serotoninergici
- graniserton
- ondansetron
- tropisetron
Canabinoidele
- nabilonă
- dronobinol
Benzodiazepinele
- diazepam
- lorazepam etc.
Spasmoliticele
- atropină
- platifilină
- papaverină
- drotaverină etc.
Anestezicele locale
- benzocaină
- procaină etc.
Preparatele vegetale din:
- mentă
- melisă
- anason
- fenicul etc.
Glucocorticoizii
- prednizolon
- dexametazonă etc.


CLASIFICAREA
după locul acțiunii
I. Cu acțiune preponderent centrală:
A. Ce inhibă centrul vomei și zona declanșatoare:
- neurolepticele;
- canabinoidele.
B. Ce inhibă centrul vomei:
- H1-antihistaminicele;
- M-colinoblocantele.
II. Cu acțiune periferică:
- anestezicele locale;
- spasmoliticele;
- M- colinoblocantele;
- preparatele vegetale.
III. Cu acțiune mixtă
- antagoniștii dopaminergici;
- antagoniștii serotoninergici.

MECANISMELE IMPLICATE ÎN DEZVOLTAREA VOMEI ŞI LOCUL DE ACȚIUNE AL ANTIEMETICELOR



1 – H_1-antihistaminicele
2 – M-colinoblocantele
3 – dopaminoblocantele
4 – antagoniştii serotoninici
5 – canabinoidele
6 – benzodiazepinele
7 – anestezicele locale
8 – spasmoliticele miotrope
9 – glucocorticoizii.

MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI INDICAȚIILE ANTIVOMITIVELOR

Grupul de antivomitive	*Mecanismul de acțiune*	*Indicațiile*
1	**2**	**3**
Neurolepticele	- blochează receptorii dopaminergici din zona declanşatoare a centrului vomei; - poate avea un rol secundar şi acțiunea alfa-adrenolitică şi M-colinolitică periferică şi centrală, care determină inclusiv şi efectul sedativ.	- voma postanestezică şi postoperatorie; - voma în boala de iradiere; - voma în gastroduodenite; - voma produsă de medicamente (anticanceroase, morfină, digoxină, estrogeni, tetracicline, disulfiram etc.); - greața şi voma din răul de mişcare (efectul este slab); - voma şi eructația în pilorospasm la copiii mici (1-2 luni); - voma gravidelor (mai frecvent nu sunt recomandate); - în asociere cu canabinoidele pentru reducerea toxicității acestora.
M-colinoliticele	- blochează M-colinoreceptorii din centrul vomei (efectul central); - blochează M-colinoreceptorii periferici (intestinului) cu relaxarea musculaturii netede (efect spasmolitic, benefic în creşterea peristaltismului); - la unele din preparate se constată o acțiune psihosedativă (scopolamina).	- răul de mişcare (îndeosebi pentru profilaxie); - boala Menier, labirintite; - voma în iritarea organelor tubului digestiv cu hipermotilitate.
H_1-antihistaminicele	- blochează H_1-receptorii din centrul vomei şi nucleii vestibulari; - poate avea importanță şi acțiunea parasimpatolitică centrală şi periferică.	- profilaxia răului de mişcare; - boala Menier; - voma gravidelor; - voma produsă de medicamente (mai ales de opioide şi anestezice generale); - în asociere cu dopaminoliticele, pentru reducerea efectelor adverse ale acestora.
Antagoniştii dopaminergici	- antagonismul cu D_2-receptorii din zona declanşatoare a centrului vomei; - mai puțin importantă este acțiunea parasimpatomimetică şi dopaminoblocantă la nivelul tubului digestiv cu reglarea motilității intestinale (vezi medicamentele prokinetice); - dozele mari au o acțiune antiserotoninică.	- voma în uremie, gastrită, ulcer, cancer gastric sau intestinal; - voma în boala actinică; - voma postoperatorie (pentru profilaxia ei) şi postanestezică; - voma produsă de medicamente (pentru reducerea sau suprimarea ei); - răul de mişcare (puțin eficace).
Antagoniştii serotoninergici	- blochează receptorii $5\text{-}HT_3$ serotoninergici din zona declanşatoare a centrului vomei (acțiunea centrală) şi intestinului (acțiunea periferică); - poate fi importantă acțiunea anxiolitică şi antipsihotică.	- voma produsă de anticanceroase sau radioterapie.
Canabinoidele (derivații de Marijuană)	- acțiunea se realizează la nivelul zonei declanşatoare a centrului vomei din bulb (blocarea acestora).	- voma produsă de citostatice; - voma la pacienții la care alte antiemetice n-au fost eficiente.

1	2	3
Benzodiazepinele şi sedativele	- acțiunea sedativă şi anxiolitică sunt responsabile de un efect antiemetic nespecific.	- profilaxia greței şi vomei; - în asociere cu metoclopramida în reducerea riscului toxic.
Anestezicele locale	- prin acțiunea anestezică locală (vezi mecanismul anestezicelor locale) micşorează iritarea mucoasei tubului digestiv.	- vome determinate de iritarea mucoasei.
Spasmoliticele	- prin blocarea receptorilor colinergici şi efectul miotrop direct înlătură spasmul intestinal şi hiperperistaltismul.	- vome, produse de colicele intestinale, biliare, nefrotice etc.
Preparatele vegetale	- favorizează eliminarea gazelor din intestin.	- greața şi voma determinate de meteorism.
Glucocorticoizii	- nu este cunoscut, posibil, este cauzat de împiedicarea sintezei prostaglandinelor; - posedă un efect permisiv de potențiere a altor antivomitive (antiserotoninice, dopaminoblocante, canabinoide).	- în asociere cu antiserotoninicele, dopaminoblocantele, canabinoidele pentru creşterea eficacității şi micşorarea efectelor toxice.

FARMACOCINETICA ANTIVOMITIVELOR ANTISEROTONINICE

Parametrii	*Ondansetron*	*Granisetron*	*Tropisetron*
Absorbția	biodisponibilitatea constituie 60% (se metabolizează la primul pasaj hepatic)		rapidă şi completă (95%); hrana încetineşte, dar nu micşorează biodisponibilitatea
Cuplarea cu proteinele	70 – 76%	65%	71%
Vd			7,9 l/kg
Timpul Cmax	1,5 ore		3 ore
$T_{0,5}$	3 ore (5ore la vârstnici)		
Metabolizarea	în ficat	rapidă prin demetilare şi oxidare.	în ficat, cu formarea de metaboliți neactivi
Eliminarea	prin urină, 5% - nemodificat, restul – sub formă de metaboliți.	prin urină şi scaun sub formă de conjugați	preponderent prin urină (70% ca metaboliți şi 8% neschimbat) şi 15% prin scaun sub formă de metaboliți.

POSOLOGIA ANTIEMETICELOR

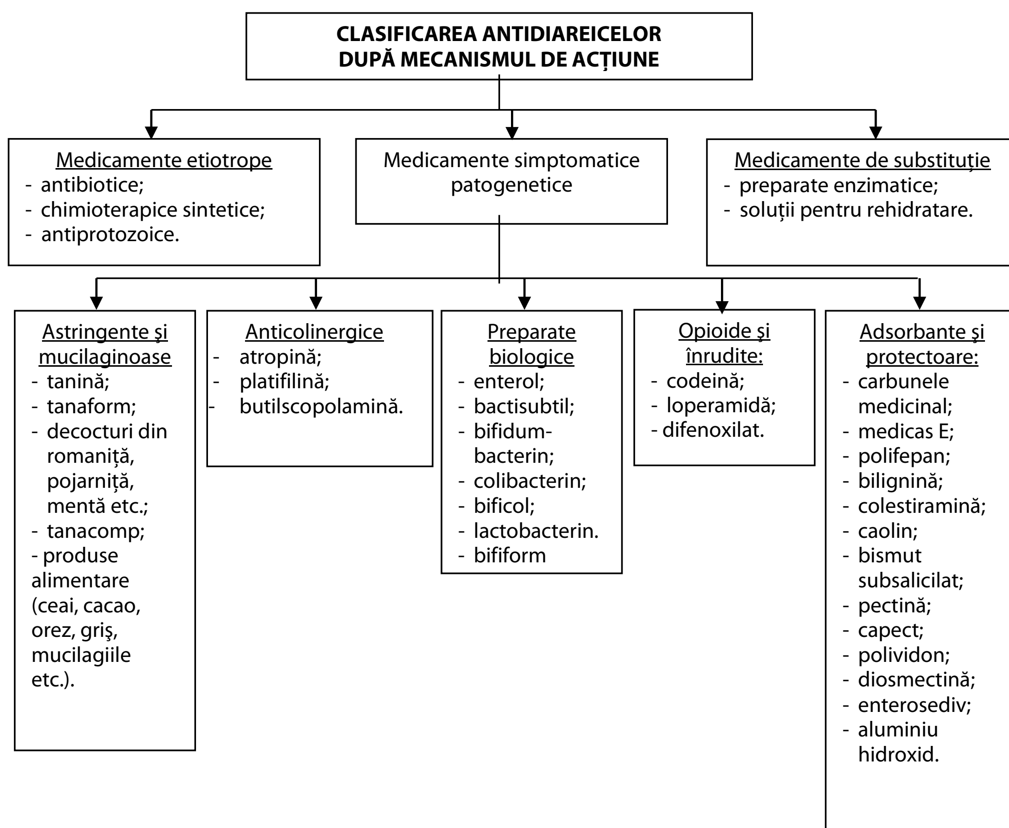
Preparatul	*Regimul de dozare*
Haloperidol	Oral – 1 mg/zi; i/m – 0,5-2 mg/zi.
Clorpromazină	Oral – 10-50 mg de 3 ori/zi; rectal – 25-100 mg de 2 ori/zi; i/m – 25-50 mg.
Triflupromazină	Oral – 10-30 mg/zi fracționat; i/m – 15-20 mg cu repetare în caz de necesitate la 4 ore, până la 60 mg/zi.
Perfenazină	Oral – 4 mg de 3 ori/zi; i/m – 1 ml sol 0,5% la fiecare 6 ore.
Tietilperazină	Oral – 10 mg de 3 ori/zi; rectal – 10 mg de 1-3 ori/zi; i/m – 10-20 mg de 1-3 ori/zi.
Proclorperazină	Oral – 5-10 mg de 3-4 ori/zi; rectal – 2-5 mg de 2 ori/zi; i/m – 5-10 mg la fiecare 3-4 ore.
Trifluoperazină	Oral – 2-4 mg de 2 ori/zi, la necesitate până la 6 mg; i/m – în cazuri de urgențe câte 1 mg de 1-3 ori/zi.
Metofenazat	Oral – 5-10 mg de 2-3 ori/zi după masă; i/m – la necesitate 1-2 ml de 3 ori/zi.
Metoclopramidă	Oral – 5-10 mg de 3 ori/zi, cu 30 minute înainte de efectul dorit; i/m sau s/c – la necesitate câte 10 mg; i/v – în cazuri grave de vomă - în doze de 1-2 mg/kg, cu repetare la 2 ore, până la 3-5 doze.
Domperidonă	Oral – câte 10-20 mg la 4-8 ore; rectal – câte 30-60 mg la 4-8 ore; i/m – la nevoie câte 10 mg, cu repetarea nu mai mult de 5 doze/zi; i/v – în voma prin citostatice, în perfuzie – 2 mg/kg, timp de 6-8 ore.
Scopolamină	Oral – câte 0,1-0,6 mg înainte de expunere la mişcări intense pentru profilaxia de scurtă durată. Apoi după necesitate la fiecare 6 ore; topic – emplastre ce conțin 0,5 mg ce asigură un efect timp de 3 zile; i/m - 0,2 mg o dată cu scop curativ.
Difenhidramină	Oral – câte 25-50 mg de 3-4 ori/zi.
Prometazină	Oral - 25-50 mg la adulți şi 10-20 mg la copii, cu 60 min. înainte de călătorie, cu scop profilactic. În alte situații - câte 10-25 mg de 3 ori/zi; rectal – în diferite situații, câte 10-25 mg de 2-3 ori/zi; i/m – la necesitate – 12,5-25 mg la fiecare 6 ore.
Feniramină	Oral – câte 25 mg de 2-3 ori/zi.
Dimenhidrinat	Oral – câte 1-2 comprimate (50-100 mg) cu 30 min. înainte în scop profilactic, în alte situații (vome de diferită origine) câte 50-100 mg de 4-6 ori/zi.
Meclizină	Oral – câte 50 mg o dată în răul de mişcare.
Ciclizină	Oral – 50 mg de 3 ori /zi.
Ondansetron	I/v – inițial, înaintea citostaticului 8-10 mg, apoi prin perfuzie câte 0,1-0,5 mg/kg până la 32 mg în 24 ore; oral – pentru profilaxia vomei produsă de citostatice sau postoperatorie câte 8 mg cu 2 ore înainte, apoi încă câte 8 mg la 8 ore timp de 5 zile. La copii peste 4 ani - i/v, înainte de citostatic cu 15 min., în doza de 5 mg la 1 m^2 suprafață corporală, apoi oral - câte 4 mg la fiecare oră.
Granisetron	Oral – doza inițială: 1 mg cu 60 min., înainte de inițierea terapiei cu citostatice, apoi câte 1 mg de 2 ori/zi. În scop profilactic se indică o dată pe zi câte 1 mg, pe o durată de 5 zile i/v – 3 mg dizolvate în 20-50 ml sol. NaCl izotonă sau 5% glucoză, timp de 5 min.
Tropisetron	Oral – în scop profilactic câte 5 mg/zi, cure de 6 zile. În prima zi înainte de inițierea terapiei cu citostatice preparatul se indică i/v lent sau prin perfuzie (5 ml), apoi intern. Capsulele se utilizează dimineața, îndată după trezire sau nu mai puțin cu o oră înainte de dejun.
Nabilonă	Oral – 1-2 mg de 2 ori/zi, prima doză în noaptea ce precede indicarea chimioterapicului anticanceros, iar cea de a doua priză cu 1-3ore înainte, apoi pe tot parcursul tratamentului cu antitumoral şi încă 24 ore după terminarea acestuia.
Dexametazonă **Metilprednisolon**	I/v – 20 mg i/v – 125-375 mg } în voma produsă de citostatice de intensitate medie.

CONTRAINDICAȚIILE, REACȚIILE ADVERSE, PRECAUȚIILE ŞI INTERACȚIUNILE ANTIVOMITIVELOR ANTISEROTONINICE

Parametrii	***Ondansetron***	***Granisetron***	***Tropisetron***
Contraindica-țiile	Sensibilitate la preparat	- sensibilitate la preparat şi medicamentele înrudite	- sensibilitate la preparat; - graviditatea
Precauțiile	- nu se recomandă la gravide, deşi în experiență nu a influențat asupra embrionului şi fătului; - dacă e necesar ca preparatul se fie utilizat în timpul lactației – aceasta se întrerupe, deoarece preparatul se elimina prin lapte.	- la gravide numai în indicații vitale; - la bolnavii cu simptome de obstrucție intestinală parțială; - după indicații stricte în timpul lactației cu întreruperea alaptării; - nu sunt date despre inofensivitatea şi eficacitatea la copii.	- la pacienții cu hipertensiune arterială; - evitați alaptarea, dacă folosiți tropisetronul.
Reacțiile adverse	- cefalee; - rar – dereglări tranzitorii ale văzului, amețeli la administrarea i/v rapidă, convulsii, tulburări motorii; - creşterea asimptomatică a transaminazelor în ser; - constipație; - manifestări alergice de tip imediat până la anafilaxie; - rar – cardialgii, aritmii, bradicardie, hipotensiune arterială; - senzație de căldură, sughiț; - uneori reacții în locul injectării.	- creşterea tranzitorie a transaminazelor în ser; - constipație; - cefalee; - erupții cutanate.	- cefalee, amețeli, slăbiciune; - constipație; - diaree; - dureri în abdomen; - creşterea tranzitorie a transaminazelor în ser; - sunt posibile colaps, stop cardiac, halucinații vizuale; - cancerigenitate experimentală, care nu a fost confirmată clinic.
Interacțiunile medicamen-toase	- se poate dizolva doar cu sol. izotonică, 5% glucoză, Ringer, manitol; - nu se recomandă de a se administra în aceiaşi seringă sau flacon cu alte medicamente.	- se poate dizolva doar cu sol. izotonică, 5% glucoză, Ringer, manitol; - cimetidina, lorazepamul nu influențează nivelul preparatului în ser.	- inductori enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina) micşorează concentrația preparatului; - inhibitorii enzimatici (cimetidina) nu influențează nivelul tropisetronului în ser.

PREPARATELE ANTIDIAREICE

Preparate din diverse grupe, care prin acțiune etiologică, patogenetică şi simptomatică sunt capabile să oprime diareea de diferită geneză.



CLASIFICAREA ANTIDIAREICELOR DUPĂ PATOGENEZĂ

I. Preparatele ce modifică tonu-sul și motilitatea intestinală
A. M-colinoliticele
- atropină;
- platifilină;
- butilscopolamină.
B. Adrenomimeticele
- efedrină.
C. Opioidele
- codeină;
- difenoxilat;
- loperamidă.
D. Spasmoliticele miotrope
- drotaverină;
- benciclan;
- fenicaberan.

II. Preparatele ce micșorează secreția intestinală
A. Astringentele și mucilaginoasele
- calciu carbonat;
- sărurile de bismut;
- tanină;
- tanacomp;
- decocturi din plante vegetale;
- produse alimentare.
B. Adsobantele şi protectoarele
C. Inhibitorii prostaglandinsintetazei
- salazosulfamidele;
- indometacină;
- acid acetilsalicilic.
D. Neurolepticele
- clorpromazină;
- haloperidol;
- clorprotixen.

III Preparatele ce modifică flora intestinală
A. Preparatele ce inhibă flora intestinală patogenă
- antibioticele;
- chimioterapicele sintetice;
- antiprotozoicele.
B. Preparatele ce restabilesc microflora intestinală normală
- bactisubtil;
- bifidumbacterin;
- colibacterin;
- lactobacterin;
- bificol;
- bifiform;
- enterol;
- hilac-forte.

IV Preparatele ce ameliorează procesele de digestie și absorbție
A. Preparatele enzimatice ce nu conțin bilă
- flamină;
- oxafenamidă;
- nicodină;
- fenobarbital.
B. Preparatele ce conțin enzime de substituție
- pancreatină;
- digestal;
- festal;
- solezim;
- somilaza;
- enzistal.
C. Preparatele ce stimulează absorbția
- efedrină;
- levodopa;
- nitrong;
- sustac;
- anabolicele steroidiene.

ANTIDIAREICELE CE MODIFICĂ TONUSUL ŞI MOTILITATEA INTESTINALĂ

Preparatele	*Mecanismul de acțiune*	*Particularitățile efectului antidiareic*	*Indicațiile*	*Regimul de dozare*
M-colinoliti-cele	Blochează M_2 şi M_3-colinoreceptorii la nivelul tractului gastrointestinal	- inhibă motilitatea gastrointestinală cu diminuarea tonusului şi mişcărilor peristaltice; - micşorează secreția glandelor tubului digestiv; - efectul nu este selectiv; - acțiunea se poate potența la asocierea cu fenobarbitalul, preparatele adsorbante.	- diareea şi durerile abdominale din colonul iritabil, diverticulite; - dizenteria uşoară; - diareea acută şi cronică, formele uşoare sau medii.	- atropina - câte 0,5 mg de 3-4 ori/zi sau 0,3-0,5 ml s/c de 1-2 ori/zi; - extractul de beladonă - câte 15-30 mg sau 30-60 picături tinctură de 3-4 ori/zi; - butilscopolamina - câte 10-20 mg sau o lingură de suspensie (15 mg)sau 1-2 supozitoare (10-20 mg) de 3-5 ori/zi; - platifilina – câte 0,5-1 ml s/c de 2-3 ori/zi sau câte 3 mg de 3 ori/zi.
α, β-adreno-mimeticele	Stimulează α_1 şi β_1 – adrenoreceptorii din musculatura netedă a tubului digestiv.	- relaxarea musculaturii netede intestinale cu diminuarea tonusului şi motilității; - constricția sfincterelor tubului digestiv.		

OPIOIDELE ŞI PREPARATELE ÎNRUDITE CA ANTIDIAREICE

Parametrii	*Particularitățile farmacologice*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Se consideră, că preparatele influențează asupra receptorilor opioizi de la nivelul mezenteric şi ai musculaturii netede. Sunt implicate şi alte mecanisme de tip colinergic si/sau serotoninergic.
Efectul antidiareic	- diminuarea motilității gastrice; - creşterea tonusului antrului şi duodenului proximal; - întârzierea evacuării conținutului gastric; - constricția sfincterelor intestinului şi musculaturii circulare cu segmentarea intestinului; - tonizarea musculaturii netede cu diminuarea sau inhibarea mişcărilor peristaltice propulsive; - micşorarea secreției glandelor tubului digestiv; - intensificarea absorbției apei din tubul digestiv. Aceste efecte, ce survin la doze mici, inferioare celor analgezice, contribuie la formarea şi întârzierea evacuării scaunului.
Indicațiile şi particularitățile de acțiune	- diareea acută nespecifică; - diareea cronică (funcțională, lezională, consecutivă rezecției intestinale); - reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie sau colostomie. Opioidele (codeina, morfina) nu sunt recomandate în diareea cronică. Loperamida are un efect mai intens şi mai prelungit, precum şi o acțiune mai selectivă asupra tractului gastrointestinal.
Contraindica-țiile	- colita ulceroasă nespecifică; - ocluziile intestinale; - dizenteria acută şi alte diarei de origine infecțioasă; - copii până la 2 ani.
Precauțiile	- graviditatea şi lactația; - la pacienții cu afecțiuni hepatice; - asocierea cu colinoblocantele; - capsulele loperamidă la copii până la 5 ani.

1	2
Reacțiile adverse	- dependența medicamentoasă (risc mare pentru morfină, mai redus pentru codeină şi practic absent pentru difenoxilat şi loperamidă); - greață şi somnolență (codeină); - greață, somnolență, urticarie, meteorism, nelinişte, inhibiția respirației (difenoxilat); - distensie şi dureri abdominale, greață, vomă, erupții cutanate, uscăciune în gură, somnolență, amețeli, cefalee, manifestări alergice (loperamidă); - constipație.
Regimul de dozare	- codeina – 15-20 mg de 4 ori/zi; - difenoxilatul – 5 mg de 4 ori/zi; - loperamida – doza inițială în diareea acută - 4 mg, apoi câte 2 mg după fiecare scaun diareic. La copii câte 2 mg (capsule) după fiecare scaun diareic. În diareea cronică – 2 mg 2 ori/zi inițial, iar la copii – 2 mg o dată/zi până la reducerea scaunului de 1-2 pe zi. După normalizarea scaunului sau absența lui timp de 12 ore – loperamida se suspendează.
Farmacocinetica	Loperamida: - se absoarbe uşor din intestin, biodisponibilitatea constituind 40%; - concentrația maximă peste 5 ore după folosirea capsulelor şi 2,5 ore a formei lichide; - nu penetrează bariera hematoencefalică; - se metabolizează în ficat prin conjugare; - se secretă prin bilă şi 90% se elimină prin scaun, (doar 10% prin urină); - T ½ - 10,8 ore – pentru o singură doză şi 16,2 ore la administrarea repetată.

PREPARATELE CU ACȚIUNE ADSORBANTĂ ŞI PROTECTOARE CA ANTIDIAREICE

Parametrii	***Caracteristica***
1	**2**
Grupele de preparate	- enterosorbenții – carbunele medicinal, medicas E, carbosem, polifepan etc.; - răşini anionice – colestiramina etc.; - sărurile de bismut – bismutul subsalicilat, bismutul nitrat bazic; - preparatele ce conțin aluminiu – caolinul, atapulgită; - preparatele naturale – pectinele, diosmectita, kapectul.
Mecanismele de acțiune	- Cărbunii activi (enterosorbenții), datorită rețelei bine dezvoltate de pori, au capacitatea de a fixa pe suprafața sa diferite substanțe de origine endo- sau exogenă, responsabile de accelerarea tranzitului intestinal, diminuarea absorbției apei şi electroliților, dereglării proceselor de digestie şi fermentare etc.; - Colestiramina – formează complexe neabsorbabile cu acizii biliari, endotoxinele microbiene etc., cu diminuarea secreției şi dereglării absorbției intestinale; - Sărurile de bismut – contribuie la fixarea hidrogenului sulfurat, care este un stimulator al peristaltismului intestinal şi contribuie la propulsarea maselor fecale, prin formarea de sulfură de bismut; - Sulfatul şi salicilatul de aluminiu – produc adsorbția toxinelor bacteriene, bacteriilor, produselor de fermentație şi putrefacție cu creşterea consistenței conținutului intestinal şi normalizarea florei intestinale. Atapulgita exercită, de asemenea, efect astringent, cu micşorarea inflamației mucoasei intestinale şi combate spasmele musculaturii netede. Aceste proprietăți contribuie, în diaree, la creşterea consistenței conținutului intestinal şi micşorarea numărului scaunelor; - Pectinele – se găsesc în cantități mari în gutui, mere, morcovi, citrice, formează cu apa soluții mucilaginoase, care manifestă proprietăți adsorbante şi mecanic protectoare. Diosmectita – preparat de origine naturală, manifestă proprietăți mucilaginoase marcate, adsorbante şi stabilizatoare ale barierii mucoase. Influențează asupra mucusului, prin consolidarea parametrilor cantitativi şi calitativi, formând, cu glicoproteinele, un strat de gel ce apără mucoasa de acțiunea negativă a ionilor de hidrogen şi alți agenți. Preparatul fixează, de asemenea, acizii biliari, gazele, bacteriile, toxinele bacteriene, ceea ce amplifică proprietățile lui protectoare.

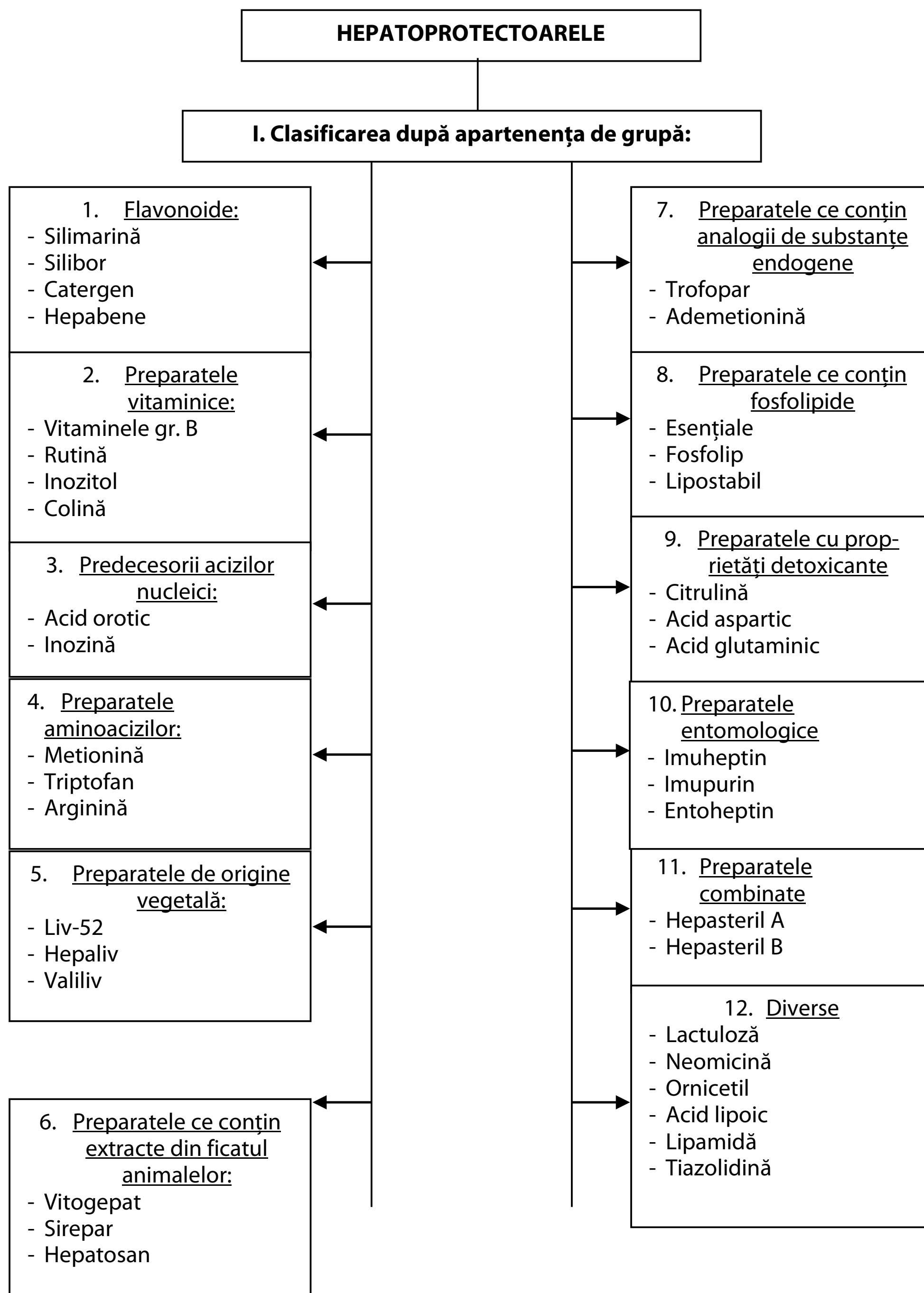
1	**2**
Indicațiile	- Enterosorbenții sunt folosiți în diaree de diferită origine; - Sărurile de bismut – în diareea de putrefacție, iar bismutul subsalicilat – în diareea de orice origine. - Caolinul şi atapulgita – în diareea acută de diferită origine (dereglări dietetice şi ale microflorei, afecțiuni inflamatorii etc.). - Diosmectita – în diareea acută la adulți şi copii, diareea cronică de diferită origine.
Regimul de dozare	- Carbunele medicinal –câte 2-8 g, fracționat (250-750 mg de 3-4 ori/zi); - Bismutul subsalicilat – la adulți - câte 2 comprimate la fiecare 0,5-1 oră, nu mai mult de 8 ori/zi. La copii – cu acelaşi interval, în dependență de vârstă: 3-6 ani – o linguriță sau 1/3 comprimat; 6-9 ani – 2 lingurițe sau 2/3 comprimat; 9-12 ani – o lingură sau un comprimat. La copii sub 3 ani - numai după consultația cu medicul. - Caolinul – câte 15-60 g la un interval de 6 ore, însă cel mai frecvent - dozele sunt de 5-15 g/zi, cura 5-10 zile. - Atapulgita – doza inițială – 4 comprimate, apoi câte 2 comprimate după fiecare scaun, doza maximă în 24 ore – 14 comprimate. La copii 6-12 ani – inițial - 2 comprimate, apoi câte un comprimat, maxim 7 comprimate. Comprimatele se beau fără a fi strivite, cu lichid. - Diosmectita – la adulți – în mediu 3 pachete în zi. La copii: sub 1 an – 1 pachet/zi; 1-2 ani – 2 pachete/zi; peste 2 ani – 2-3 pachete/zi. Pulberea se dizolvă şi se adaugă treptat în 50 ml până se capătă o suspenzie omogenă. Se subdivizează în câteva prize sau se amestecă bine cu un produs semilichid – pireu, caşă. - Capect – pentru adulți şi copii peste 12 ani – câte 2 linguri, iar la copii 3-12 ani - ½ -1 lingură după fiecare scaun şi înainte de masă.
Particularitățile de utilizare	Preparatele cu acțiune adsorbantă pot diminua absorbția şi efectele altor preparate utilizate concomitent. Din această cauză, ele se vor indica cu câtva timp inainte sau după remediile adsorbante. Preparatele de bismut – se utilizează limitat din cauza reacțiilor adverse, uneori chiar destul de severe. Folosirea bismutului subsalicilat impune prudență la gravide şi mamele ce alăptează, la pacienții ce administrează concomitent anticoagulante, antidiabetice şi antigutoase. Dacă diareea durează mai mult de 48 ore şi este însoțită de febră – e necesară consultația medicului. Preparatul poate contribui la înegrirea limbii şi întunecarea scaunului. Atapulgita – nu se administrează în diareea provocată de paraziți. Dacă este nevoie de rehidratare orală aceasta se efectuează mai întâi, deoarece preparatul n-o substituie. Folosirea în timpul gravidității şi lactației poate fi permisă, deoarece preparatul nu se absoarbe, deşi nu sunt date. Copiii sub 6 ani se vor trata numai sub controlul medicului. Dacă după 2 zile de tratament efectul lipseşte se concretizează diagnosticul.

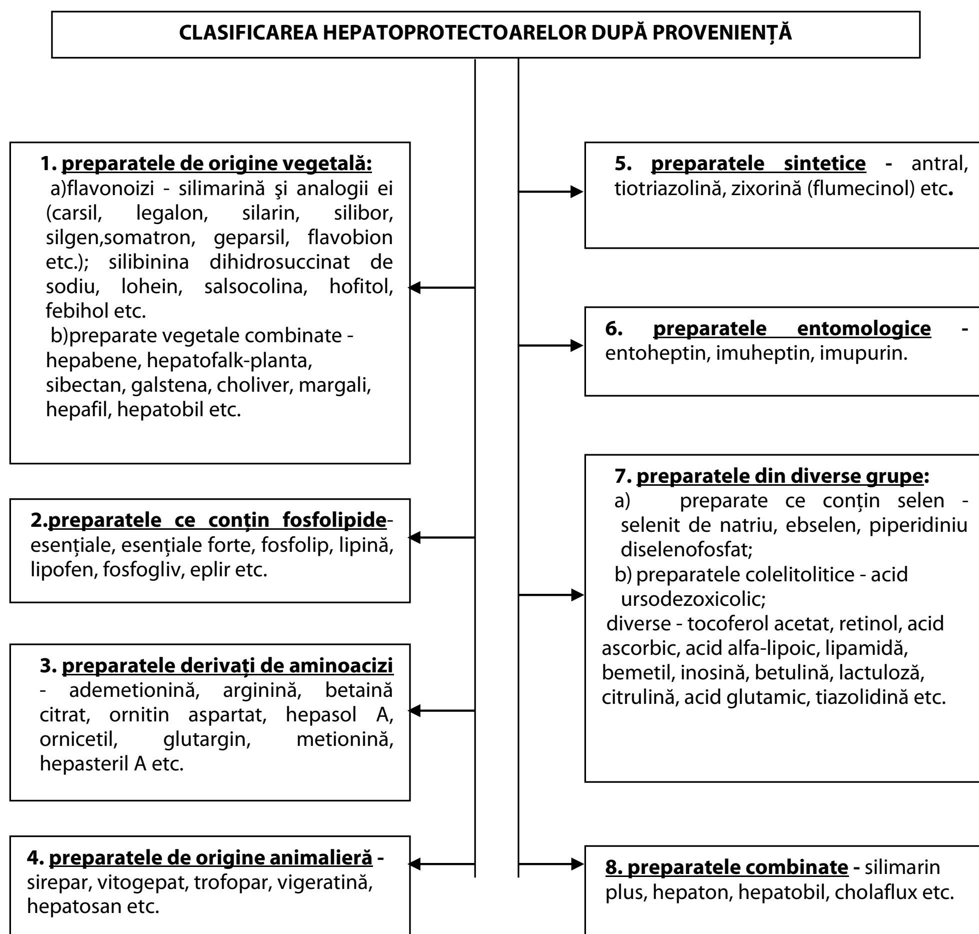
PREPARATELE ASTRINGENTE ŞI MUCILAGINOASE CA ANTIDIAREICE

Parametrii	***Caracteristica***
Mecanismul de acțiune	Preparatele astringente ce conțin acid tanic sau alți acizi organici (tanina, tanalbina, tanoform etc.): - precipitează proteinele; - pătrund în spațiile intercelulare cu micşorarea permeabilității capilarelor şi a membranelor celulare şi respectiv – diminuarea secrețiilor mucoaselor; - acțiunea este reversibilă la concentrații mici şi ireversibilă – la cele mari; - ca rezultat se manifestă un efect antiinflamator. Acțiunea mucilaginoasă se manifestă prin formarea unei pelicule (gel) protectoare pe suprafața mucoasei cu dezvoltarea unui efect antiinflamator şi mecanic protector. Infuziile şi decocturile din plante exercită un mecanism complex, preponderent – efect mucilaginos şi astringent, dependent de componenții lor.
Indicațiile şi particularitățile de utilizare	Preparatele sunt eficiente în diareele nespecifice uşoare, uneori persistente. Cel mai frecvent, infuziile şi decocturile din plante, ceai, precum şi din unele produse alimentare (orez, griş etc.) sunt considerate remedii antidiareice de rutină (prezente în "farmacia de casă"), mai ales la copii şi persoanele de vârstă înaintată, deoarece se consideră inofensive.

REMEDIILE HEPATOTROPE

I. Preparatele ce influențează secreția şi eliminarea bilei
II. Preparatele colelitolitice
III. Preparatele hepatoprotectoare





CLASIFICAREA HEPATOPROTECTOARELOR DUPĂ PROVENIENȚĂ

1. preparatele de origine vegetală:
a)flavonoizi - silimarină şi analogii ei (carsil, legalon, silarin, silibor, silgen,somatron, geparsil, flavobion etc.); silibinina dihidrosuccinat de sodiu, lohein, salsocolina, hofitol, febihol etc.
b)preparate vegetale combinate - hepabene, hepatofalk-planta, sibectan, galstena, choliver, margali, hepafil, hepatobil etc.

2.preparatele ce conțin fosfolipide- esențiale, esențiale forte, fosfolip, lipină, lipofen, fosfogliv, eplir etc.

3. preparatele derivați de aminoacizi - ademetionină, arginină, betaină citrat, ornitin aspartat, hepasol A, ornicetil, glutargin, metionină, hepasteril A etc.

4. preparatele de origine animalieră - sirepar, vitogepat, trofopar, vigeratină, hepatosan etc.

5. preparatele sintetice - antral, tiotriazolină, zixorină (flumecinol) etc.

6. preparatele entomologice - entoheptin, imuheptin, imupurin.

7. preparatele din diverse grupe:
a) preparate ce conțin selen - selenit de natriu, ebselen, piperidiniu diselenofosfat;
b) preparatele colelitolitice - acid ursodezoxicolic;
diverse - tocoferol acetat, retinol, acid ascorbic, acid alfa-lipoic, lipamidă, bemetil, inosină, betulină, lactuloză, citrulină, acid glutamic, tiazolidină etc.

8. preparatele combinate - silimarin plus, hepaton, hepatobil, cholaflux etc.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE HEPATOPROTECTOARELOR

Mecanismul de acțiune	*Preparatele*
1. Fixarea radicalilor liberi şi inhibarea peroxidării lipidelor	- Silimarină, Silibinină, - Hepabene, Esențiale, - Fosfolip, Catergen.
2. Donarea sau favorizarea sintezei grupelor metil	- Ademetionină, Colină, - Cianocobalamină, Acid folic.
3. Sunt predecesori sau donatori ai grupelor tiolice	- Ademetionină, Tiazolidină, - Acid lipoic, Lipamidă.
4. Restabilirea integrității structurale ale membranelor hepatocitelor	- Trofopar, Ademetionină, - Esențiale, Fosfolip, - Inozitol, Metionină.
5. Inhibiția sintezei prostaglandinelor şi colagenului	- Silibinină, Catergen.
6. Activarea sintezei acizilor nucleici şi proteinelor, fosfolipidelor	- Acid orotic, - Silibinină, Hepabene.
7. Inhibiția enzimelor microzomiale hepatice	- Catergen.
8. Inducția enzimelor microzomiale hepatice	- Zixorină.

EFECTELE HEPATOPROTECTOARELOR

1. Acțiune membranostabilizatoare, datorită:	- diminuării proceselor de peroxidare a lipidelor; - stimulării sintezei proteinelor, fosfolipidelor şi altor componente ale membranelor hepatocitelor; - restabilirii integrității structurale ale membranelor hepatocitelor şi lizozomilor.
2. Acțiune detoxicantă, datorită:	- preîntâmpinării penetrării toxinelor în hepatocite, fie prin stabilizarea membranelor, fie prin restabilirea structurii şi funcțiilor membranare; - prevenirii acumulării metaboliților toxici în hepatocite; - restabilirii sau activării sistemelor enzimatice din ficat şi a proceselor metabolice; - fixării şi detoxicării amoniacului; - diminuării formării şi acumulării produselor intermediare în procesele metabolice (lactat, acetat etc.); - accelerării proceselor de conjugare a metaboliților şi substanțelor, inclusiv a medicamentelor.
3. Acțiune lipotropă, cu preîntâmpinarea steatozei hepatice, datorită:	- diminuării infiltrării lipidelor în hepatocite şi membranele lor; - aportului de fosfolipide şi acizi graşi nesaturați; - accelerării sintezei lipoproteinelor plasmatice şi transportului acizilor graşi în țesutul adipos; - fosforilării grăsimilor; - asimilării grăsimilor; - diminuării nivelului colesterolului şi trigliceridelor.
4. Acțiune metabolică, datorită:	- creşterii digestiei şi asimilării proteinelor, glucidelor, lipidelor cu creşterea masei corporale; - intensificării activității enzimatice cu ameliorarea proceselor de sinteză şi utilizare a produselor intermediare; - ameliorării permeabilității membranare.
5. Acțiune antiinflamatoare, datorită:	- stabilizării membranelor hepatocitelor; - inhibării sintezei prostaglandinelor şi colagenului.
6. Acțiune antioxidantă, datorită:	- diminuării proceselor de peroxidare a lipidelor; - fixării radicalilor liberi ai oxigenului; - grupelor tiolice din componența preparatelor.
7. Acțiune coleretică, datorită:	- normalizării funcției excretorii a ficatului, precum şi a tonusului sfincterului Oddi; - inducției enzimelor hepatice cu diminuarea hiperbilirubinemiei.
8. Acțiune hipoamoniantă, datorită:	- stimulării proceselor metabolice; - fixării amoniacului în sânge şi în intestin; - diminuării formării amoniacului în colon de către flora intestinală; - interacțiunii cu amoniacul şi formării glutaminei.

REACȚIILE ADVERSE ALE HEPATOPROTECTOARELOR

Reacțiile adverse	Preparatele ce le pot provoca
Reacții alergice (erupții cutanate, prurit etc.).	Hepasteril A şi B, hepabene, ademetionină, tiazolidină, liv-52, hepaliv, sirepar, acid lipoic, lipamidă, metionină
Sindrom astenic (slăbiciune)	Hepabene
Poliurie	Hepabene
Colestază cu icter	Catergen
Anemie hemolitică	Catergen
Osteoporoză (la utilizarea îndelungată, îndeosebi la bătrâni) cu fracturi patologice	Zixorină
Pirozitate, disconfort în epigastru (prin hipersecreție)	Zixorină, ademetionină, acid lipoic, lipamidă, sirepar
Dereglări dispeptice (greață, hipersalivație etc.)	Tiazolidină, esențiale, fosfolip, acid lipoic, lipamidă
Hiperemia feții şi bufeuri de căldură	Sirepar
Leucopenie, agranulocitoză	Metionina
Notă: majoritatea hepatoprotectoarelor se suportă bine şi doar în puține cazuri vor fi responsabile de un şir de reacții adverse.	

PREPARATELE ENTOMOLOGICE CA HEPATOPROTECTOARE

Parametrii	*Imuheptin*
Componența	Preparatul reprezintă o lipoproteină extrasă din țesuturile (ouă şi pupe în raport de 25% şi 75%) insectelor de specia Lepidoptere, care conține: proteine – 25,8 - 30,0 g/l; lipide – 131,5 mg/g; colesterol – 0,100 mg/g; trigliceride – 91,8 mg/g; amilază – 65,7 UI/g; lipază – 80 mUI/g; antioxidanţi – 11,53 g/kg; aminoacizi esenţiali şi non-esenţiali (fenilalanină, acid glutamic, asparagic, lizină, treonină, prolină, alanină, leucină, tirozină etc.) – 50,95 mg/100mg.
Proprietățile farmacologice	- posedă acțiune hepatoprotectoare, antiproliferativă, detoxicantă, imunomodulatoare, antioxidantă şi antivirală; - acțiunea hepatoprotectoare poate fi determinată de: a) proteinele, enzimele, aminoacizii esenţiali şi non-esenţiali pot fi substraturi sau donatori de radicali, care se utilizează la procesele de sinteză a hepatocitelor, cu cuplarea produselor toxice în rezultatul metabolismului; b) antioxidanţii hidrosolubili inhibă peroxidarea lipidelor şi favorizează cuplarea radicalilor liberi din țesutul ficatului → la micşorarea lezării membranelor hepatocitelor; c) proteinele şi fosfolipidele contribuie la stabilizarea membranei hepatocitelor şi organitelor intracelulare, cu preîntâmpinarea pierderii componentelor intracelulare; d) acțiunea imunomodulatoare determinată de creşterea rezistenței nespecifice, stimularea fagocitozei, normalizarea indicilor imunității celulare, producerea anticorpilor, limfochinelor cu creşterea rezistenței organismului la diferite influențe endo- şi exogene nocive;
Indicațiile şi regimul de dozare	Preparatul se indică în tratamentul complex al: - afecțiunilor hepatice de diferită etiologie; - endo- şi exointoxicațiilor; - stărilor imunodeficitare; - maladiilor infecțioase şi inflamatorii; - proceselor regeneratoare lente. - pentru profilaxia complicațiilor infecțioase după intervenții chirurgicale, traume etc. Imuheptinul şi imupurinul se prescriu câte 1 capsulă (150 mg) de două ori/zi, după masă, timp de 3-6 luni.
Contraindicațiile	Preparatul este contraindicat în: - hemoragii gastrointestinale; - ulcer gastric şi duodenal; - icter mecanic; - astm bronşic; - leucopenie, agranulocitoză; - graviditate şi lactație; - hipersensibilitate la componenți;
Reacțiile adverse	La utilizarea preparatului sunt posibile: - dispepsie şi diaree în primele zile de folosire, care dispar de sine stătător; - reacții alergice.

INDICAȚIILE HEPATOPROTECTOARELOR

Indicațiile	*Preparatele recomandate*
Steatoză hepatică de origine diversă (alimentară, alcoolică, toxică, endocrinopatică etc.).	Catergen, silibinină, silibor, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, sirepar, acid lipoic, lipamidă, colină, metionină, inozitol, acid folic.
Afecțiuni toxice ale ficatului, inclusiv cele produse de alcool, medicamente (antituberculoase, antidiabetice, anticoncepționale, paracetamol, unele antibiotice etc.) **sau profilaxia acestora.**	Silibinină, silibor, hepabene, trofopar, ademetionină, tiazolidină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, sirepar, acid lipoic, lipamidă, colină, metionină, ornicetil.
Afecțiuni hepatice (hepatite cronice) în diferite maladii (diabet zaharat, ulcer gastric şi duodenal, malnutriție etc.).	Silibinină, silibor, trofopar, ademetionină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, metionină, inozitol.
Hepatite cronice de diferită geneză (mai puțin cele virale).	Silibinină, silibor, trofopar, ademetionină, esențiale, lipostabil, fosfolip, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, metionină, inozitol, imupurin, imuheptin.
Hepatocolangite, hepatite cu sindrom de colestază, dischinezii ale căilor biliare.	Silibinină, hepabene, zixorină, ademetionină, liv-52, hepaliv, acid lipoic, lipamidă, acid orotic.
Hiperbilirubinemie funcțională de tip Gilbert, icterul nou-născuților.	Zixorină
Afecțiuni hepatice în toxicozele gravidelor.	Esențiale, fosfolip, liv-52, hepaliv.
Hepatite şi/sau ciroze hepatice cu hiperamoniemie (encefalopatie hepatică).	Hepasteril A şi B, arginină, ornicetil, acid aspartic, lactuloză, neomicină, acid glutamic.
Come şi stări precomatoase hepatice (cu insuficiență hepatică).	Hepasteril A şi B, esențiale, fosfolip, arginină, ornicetil.
Hepatite acute (de regulă, cel mai frecvent de origine virală), **ciroze hepatice.**	Deşi la multe preparate este aşa o indicație, utilizarea lor este discutabilă, iar uneori chiar nedorită.

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE UTILIZĂRII HEPATOPROTECTOARELOR

Contraindicațiile	*Preparatele*
Maladii hepatice inflamatorii acute şi subacute (virale)	Hepabene, sirepar, metionină
Maladii ale căilor biliare acute şi subacute	Hepabene
Graviditate	Hepabene, ademetionină (primele 6 luni), tiazolidină
Lactație	Hepabene, tiazolidină
Copiiilor (până la 15 ani)	Tiazolidină, ademetionină (numai după indicații stricte)
Acidoză hipercloremică	Arginină
Insuficiența renală acută şi cronică	Hepasteril
Precauțiile	***Preparatele***
Excluderea alcoolului	Pentru majoritatea hepatoprotectoarelor (deşi nu sunt menționate la toate preparatele aceste restricții, însă eficacitatea va fi cu mult redusă)
Suspendarea treptată a preparatului	Catergen
Reducerea efectului altor preparate utilizate concomitent	Zixorină
Utilizarea înainte de somn	Ademetionină
Controlul creatininei şi ureei în sânge	Ademetionină
Maladii acute ale stomacului şi intestinului	liv-52, hepaliv
Controlul kaliului în ser	Hepasteril A, asparcam, panangină.

REGIMUL DE DOZARE ALE HEPATOPROTECTOARELOR

Preparatul	***Regimul de dozare***
Silibinină	a) în cazuri grave – 140 mg de 3 ori/zi; b) în cazuri uşoare – 70-140 mg de 2-3 ori/zi; c) dozele de întreținere – 35-70 mg de 2-4 ori/zi, timp de câteva luni. La copii: a) în cazuri grave – câte o lingură soluție buvabilă de 3 ori/zi; b) în cazuri uşoare – ½ lingură de 2-3 ori/zi. Comprimatele, drajeele, capsulele se administrează fără a fi masticate, cu o cantitate mică de apă.
Silibor	Câte 40-120 mg de 3-4 ori/zi.
Hepabene	Câte o capsulă de 3 ori/zi, la necisitate 2 capsule de 3 ori/zi şi una înainte de somn.
Catergen	Doza creşte în conformitate cu gravitatea maladiei de la 2 la 8 drajeuri pe zi (500 mg).
Zixorină	a) în sindromul Gilbert şi pregătirea către colegrafie – câte o capsulă la 10 kg corp unimomentan, o dată în săptămână; b) în icterele parenchimatoase moderate – o capsulă la 10 kg corp zilnic.
Trofopar	La adulți, câte 2 ml i/m zilnic (conținutul flaconului se dizolvă în 4 ml apă purificată, restul se păstrează în frigider timp de 24 ore). Durata curei depinde de evoluția maladiei (10-30 zile). La copii, dozele constituie –1 ml până la un an; 1,5 ml – 4-10 ani şi 2 ml –10-15 ani.
Ademetionină (heptral)	a) în tratamentul intensiv - i/m sau i/v, câte 5-10 ml/zi, în primele 2-3 săptămâni; b) terapia de întreținere - 2-4 comprimate pe zi între mese fără a fi strivite (sunt enterosolubile).
Tiazolidină (hepargen)	Câte 2 comprimate a 0,1 de 2-3 ori/zi, înainte de mese, timp de 4-8 săptămâni. Terapia de întreținere - câte 1 comprimat înainte de dejun şi masă.
Esențiale	Inițial se recomandă concomitent administrarea în soluție şi capsule, ca după ameliorare să se treacă la capsule. Se pot administra 10-20 ml pe zi i/v sau i/m. Capsulele cu esențiale forte – câte 2 de 2-3 ori/zi, în timpul mesei cu cantități mici de apă. Tratamentul se efectuează minim 3 luni, iar la necesitate se repetă sau se prelungeşte.
Fosfolip	Câte 1-2 capsule de 3 ori/zi, în timpul mesei.
liv-52	La adulți - câte 2-3 comprimate de 3-4 ori/zi sau 1-2 lingurițe soluție buvabilă de 3 ori/zi sau 7,5 ml sirop de 2 ori/zi. La copii - 1-2 comprimate 3-4 ori/zi sau 10-20 picături de 3 ori/zi sau 2,5 ml sirop de 2 ori/zi.
Hepaliv	La adulți câte 2-3 comprimate 3-4 ori/zi, iar la copii - 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi.
Hepasteril A şi B	Câte 500 ml, cu viteză de 40 picături/min., cu repetarea la necesitate peste 12 ore.
Sirepar	La adulți - 2-3 ml i/m sau i/v zilnic, iar la copii 1-14 ani – 1-3 ml, timp de 2-6 săptămâni. E necesar să se înceapă cu doze mici (0,5 ml). La utilizarea i/v se dizolvă cu sângele bolnavului sau ser fiziologic.
Acidul lipoic Lipamidă	La adulți - intern câte 25 mg de 2-4 ori/zi, iar la copii până la 7 ani – 12 mg, 7-12 ani – 12-25 mg. Se poate administra i/m, câte 2 ml soluție 0,5% odată pe zi. Lipamida în aceleaşi doze se suportă mai bine, e lipsită de mirosul şi gustul neplăcut.
Colină	Câte 1 g de 2-6 ori/zi.
Metionină	Câte 1-4 g/zi, fracționat.
Orotat de potasiu	Câte 0,25-0,5 de 2-3 ori/zi, cu o oră înainte sau 4 ore după masă timp de 20-40 zile.
Arginină	Câte 10-20 ml/kg/24 ore (0,5-1 l/24 ore) în perfuzii i/v.
Ornicetil	I/m, câte 2-6 g sau i/v bolus 2-4 g în 1-2 prize. La necesitate - i/v perfuzie 25-50 g în 500-1500 ml ser fiziologic cu viteza 40 picături/min.
Acid aspartic	Panangina – 2 drajee de 3 ori/zi sau 5-10 ml în 50-100 ml 5% glucoză lent sau perfuzie i/v. În scop profilactic - câte 1 drajee de 3 ori/zi.
Imuheptin	Cîte o capsulă (150 mg) de 2 ori pe zi, timp de 3-6 luni

REMEDII MEDICAMENTOASE CE INFLUENȚEAZĂ FORMAREA, EXCREȚIA ŞI ELIMINAREA BILEI

CLASIFICAREA

I. COLERETICELE

A. Colereticele propriu-zise (colesecretice)
1. ce conțin acizi biliari sau bilă nativă:
a) acizi biliari primari-
- ac. chenodezoxicolic
b) acizi biliari secundari-
- ac.dezoxicholic
- ac.litocholic
c) acizi biliari de semisinteză-
- ac.dehidrocholic
2. Preparatele sintetice:
- osalmid
- cicvalon
- hidroximetil nicotinamidă
- fenobarbital
- salicilat de sodiu
3) Preparatele vegetale:
- extracte din mentă, păpădie, salvie, pojarniță, volbură coada şoarecelui, gălbenele, mătasa de porumb, coriandru, brusture, pelin, romaniță, imortelă etc.
4) Preparatele combinate:
- colagog
- cologol
- colaflux
- alochol
- dalenzin
- febichol
B. Hidrocolereticele
- salicilații
- preparate de valeriană
- ape minerale (Esentuku 4 şi 17, Naftusea, Smirnovskaia, Sloveanskaia, Djermukskaia etc.).

II. COLECISTO-CHINETICELE

1. Sulfat de magneziu
2. Preparatele osmotic active:
- xilit, sorbit
- manit
3. Preparatele vegetale:
- extracte din gălbenele, păpădie, traista ciobanului, boz, chimen, iepurar etc)
4. Colecistochinina
5. Produsele alimentare:
- ulei de măsline şi floarea soarelui
- gălbenuşul de ou
- smântâna
- peptonele

III. COLESPASMO-LITICELE

1. Spasmoliticele neurotrope:
- atropină
- platifilină
- butilscopolamină
- metilscopolamină etc.
2. Spasmoliticele miotrope:
- papaverină
- drotaverină
- benciclan
- aminofilină etc.
3. Spasmoliticele mixte:
- baralgină
- maxigan
- trigan
- spasmalgon
- spasgan etc.
4. Spasmoliticele vegetale:
- extracte din: valeriană, mentă, gălbenele, salvie, pojarniță, pelin.
- preparate din plante: (flamină, flacumină, conflavină, rozanol etc.).

FARMACODINAMIA PREPARATELOR ACIZILOR BILIARI ŞI SĂRURILOR BILIARE

Parametrii	*Preparatele acizilor biliari şi sărurilor biliare*
Mecanismul de acțiune	Administrate ca medicamente, sunt secretate biliar, cu creşterea presiunii osmotice şi filtrarea ulterioară a apei şi electroliților. Ca rezultat, se măreşte volumul şi fluxul bilei, determinând un efect preponderent hidrocoleretic.
Efectele	- asigurarea proceselor de digestie prin micşorarea tensiunii superficiale, cu menținerea colesterolului în soluție şi emulsionarea grăsimilor; - favorizarea absorbției intestinale prin pinocitoză a grăsimilor neutre, acizilor graşi cu lanț lung, colesterolului, vitaminelor liposolubile; - efect bacteriostatic.
Indicațiile	A. ca preparate de substituție în: - fistule biliare; - rezecții de ileon sau afecțiuni ale acestuia; - colestază hepatică sau extrahepatică; - pancreatite cronice şi colite cronice cu constipație. B. ca coleretice: - combaterea stazei biliare; - drenarea bilei după intervenții chirurgicale asupra veziculei biliare; - spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici; - profilaxia infecției biliare; - examenul radiologic al veziculei şi căilor biliare; - determinarea timpului circulației braț-limbă.
Contraindica-țiile	- perioada acută a colecistitei; - colangită; - hepatită acută, pancreatită acută; - obturarea căilor biliare, colica biliară; - acutizarea ulcerului gastric şi duodenal; - maladii intestinale acute; - afecțiuni renale grave, graviditate.
Reacțiile adverse	- dereglări ale scaunului, mai frecvent diaree; - dezvoltarea gastritei, ulcerului, esofagitei de reflux; - mobilizarea calculilor cu dezvoltarea colicii biliare; - creşterea nivelului transaminazelor; - hipertensiune cu bradicardie şi alte manifestări colinergice la administrarea i/v (posibil, datorită acțiunii anticolinesterazice).
Posologie	Se folosesc limitat: - ac. dehidrocholic (colagon) – câte 0,2-0,4 g de 3 ori/zi, după masă, timp de 2-4 săptămâni; - sarea sodică a acidului dehidrocholic se indică i/v sub formă de soluție 20% 3-5 ml. - Liobitul – bilă liofilizată de bovine. - câte 0,2-0,6 de 3 ori/zi, imediat după masă, timp de 1-2 luni. Pentru a realiza un efect coleretic mai deplin, e necesar de activat metabolismul energetic în hepatocite, inclusiv prin asocierea cu hepatoprotectoarele.

COLERETICELE SINTETICE

Parametrii	Coleretícele sintetice (osalmida, cicvalonul, nicodina)
Farmacodinamia	- efect preponderent hidrocoleretic; - micşorează vâscozitatea bilei, dar nu îmbunătățeşte componența ei; - reduc nivelul colesterolului (îndeosebi în hipercolesterolemie) şi bilirubinei în sânge; - efect spasmolitic (osalmida/ oxafenamida); - acțiune antiinflamatoare (cicvalonul); - efect antimicrobian (nicodina); - acțiune pozitivă asupra metabolismului hepatic (nicodina); - efect laxativ (osalmida).
Indicații	- colecistite; - colangite; - hepatocolecistite cronice; - tubajul duodenal; - litiază biliară (osalmida); - gastroduodenite (nicodina).
Posologia	Osalmida – câte 0,25-0,5 de 3 ori/zi, înainte de masă, timp de 15-20 zile. La necesitate administrarea se poate repeta după o întrerupere mică. Cicvalonul – câte 0,1 de 3 ori/zi primele 2 zile, apoi câte 0,1 de 3-4 ori/zi, timp de 3-4 săptămâni. Curele se pot repeta la un interval de o lună. Nicodina – câte 0,5-1,0 de 3-4 ori/zi, înainte de masă, cu o jumătate pahar cu apă. La necesitate, se pot asocia cu spasmolitice, analgezice sau antimicrobiene.
Contraindicațiile şi precauțiile	- afecțiuni inflamatorii şi distrofice acute ale ficatului; - maladii inflamatorii acute ale căilor şi veziculei biliare (sau în asociere cu preparatele antimicrobiene); - colecistită calculoasă (în asociere cu spasmolitice şi analgezice).

COLERETICELE COMBINATE

preparate combinate ce conțin extracte din plante, bilă, enzime şi uleiuri eterice cu un mecanism complex, ce permite realizarea efectelor: coleretic, colespasmolitic, de ameliorare a digestiei, metabolismului şi funcțiilor ficatului, pancreasului.

Indicațiile
- colecistite cronice;
- colangite cronice;
- hepatite cronice;
- pancreatite cronice;
- constipații prin atonie intestinală;
- colite cronice cu hipomotilitate;
- diskinezia veziculei şi căilor biliare;
- stare după colecistectomie.

Contraindicațiile
- ulcer gastric;
- hepatite acute;
- distrofia hepatică acută;
- afecțiuni hepatice severe, comă hepatică;
- obstrucția căilor biliare (icter mecanic);
- pancreatita acută;
- empiemul veziculei biliare.

Preparatul	Regimul de administrare
Alochol	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi, după masă, timp de 3-4 săptămâni. Pentru copii se folosesc comprimate speciale – câte 1 comprimat de 3 ori/zi, după masă, până la 7 ani şi câte 2 comprimate de 3 ori/zi peste 7 ani, timp de 3-4 săptămâni. Curele se pot repeta de 2-3 ori la un interval de 3 luni.
Cholenzim	Câte 1 comprimat de 1-3 ori/zi, după masă.
Cholagog	În prima săptămână câte 2 capsule de 3 ori/zi, apoi câte 1 capsulă de 3 ori/zi în timpul sau după masă.
Cholagol	Câte 5-10 pic. pe o bucățică de zahăr de 3 ori/zi, cu 30 min înainte de masă. Doza pentru o priză se poate creşte la 20 pic. în caz de dereglări pronunțate.
Cholaflux	Sub formă de ceai (o lingură de plante la o ceaşcă cu apă fierbinte) de 3 ori/zi, mai bine dimineața pe nemâncate şi înainte de masă.

Creşterea gradientului osmotic dintre bilă şi sânge, cu intensificarea filtrației apei şi electroliților în căile biliare.

Stimularea receptorilor mucoasei intestinului subțire, cu activarea sistemului autocrin de reglare şi de formare a bilei.

Influența nemijlocită asupra funcției secretorii a hepatocitelor, cu creşterea formării bilei.

Mecanismele de acțiune se manifestă prin conținutul de uleiuri eterice, flavonoide, răşine, fitosterine etc.

Efect coleretic

COLERETICELE VEGETALE

Alte efecte

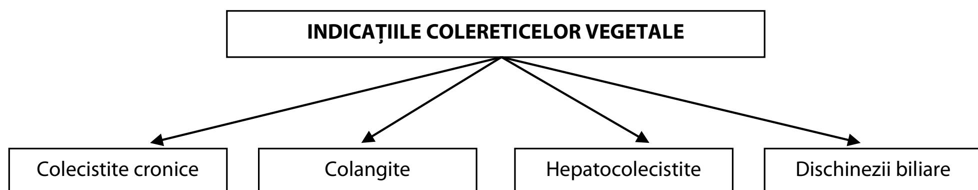
Antimicrobian: menta, drăcila, țintaura, cicoarele.

Antihipoxant: drăcila, țintaura, menta, cicoarele, mătasa de porumb.

Antiinflamator: drăcila, măcieşul, țintaura, menta, frunzele de mesteacăn, mătasa de porumb, cicoarele.

Spasmolitic: valeriana, menta, mătasa de porumb, drăcila, sunătoarea, gălbenele.

Hepatoprotector: țintaura, măcieşul, mătasa de porumb, frunzele de mesteacăn.



COLECISTOCHINETICELE
preparate ce măresc tonusul veziculei biliare şi relaxează căile biliare şi sfincterul Oddi prin acțiune directă sau reflexă de eliberare a colecistokininei

Colecistochineticele sintetice

- Colecistokinina – preparat hormonal ce provoacă, la administrarea i/v, un efect rapid şi intens, dar de scurtă durată, de elibereare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanța de contrast.
- Sulfatul de magneziu, xilitul, sorbitul, manitolul – stimulează eliberarea colecistokininei, cu contracția veziculei biliare şi eliberarea bilei în duoden. Mai exercită şi efect laxativ-purgativ. Se utilizează preponderent pentru efectuarea sondajului orb pe nemâncate, în poziție culcată, pe partea rebordului costal drept. Bolnavul bea, timp de 30 min., cu înghițituri mici, 200 ml soluție caldă 10% sulfat de magneziu (în lipsa efectului – până la 25%). După aceasta, în regiunea dată se amplasează un termofor pe 1,5-2 ore. Dacă după procedură n-a avut loc eliberarea intestinului, se efectuează o clismă. Sondajul se efectează o dată în 5-7 zile, iar pentru profilaxia acutizării – o dată în 2-3 săptămâni. Sulfatul de magneziu poate fi substituit cu 100 ml sol.20% xilit, 100-200 ml 1-2% sare corlovară. Apele minerale şi colosasul (o linguriță la 100 ml apă) acționează mai slab.

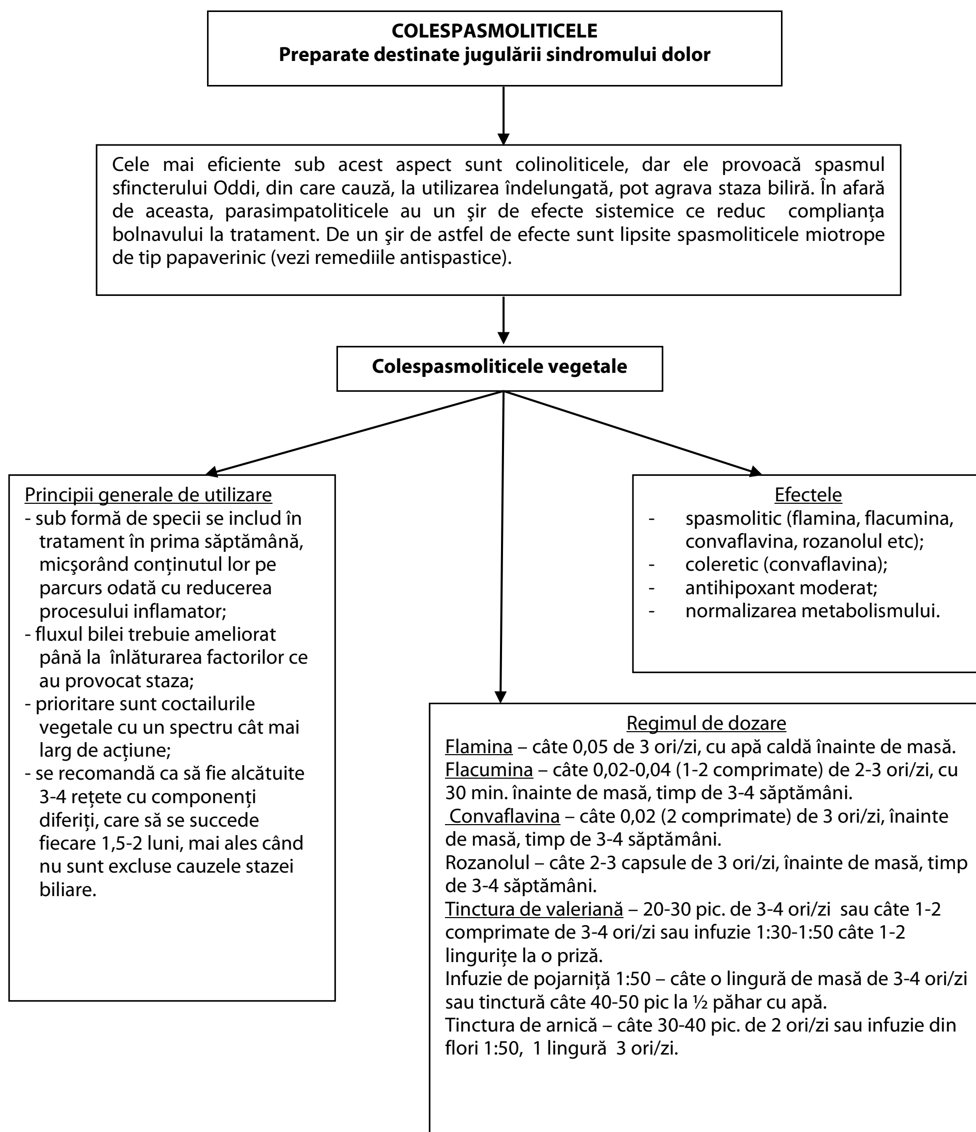
Colecistochineticele vegetale

Posibil acestea acționează prin:

a) intermediul ionilor de magneziu pe care îi conțin (măceşul, frunzele de mesteacăn, mărarul, arnica etc.).
b) acțiune reflectorie asupra eliberării colecistokininei (amarele, păpădia, pelinul etc.).
c) efect stimulator direct prin uleiurile eterice ce le conțin (coriandrul, mărarul, menta, cicoarele etc).

Se folosesc:

- decoct de iarbă-mare, 1:10, câte o lingură de masă de 3 ori/zi;
- infuzie din bricheta de iarbă de maghera ½ păhar de 3 – 4 ori/zi;
- infuzie din fructe de iepurar 1:50, câte o lingură de masă de 3 – 4 ori/zi;
- infuzie din iarba de coada-şoarecelui 1:75 câte o lingură de masă de 3 ori/zi sau 40 – 50 ml extract de 3 ori/zi, cu 30 min. înainte de masă;
- tinctură din galbenele, câte 10-20 pic. de 3 ori/zi;
- colosasul – extract din fructe de măceş – câte o lingură de ceai de 3 ori/zi, înainte de masă, iar la copii ¼ - ½ linguriță.


COLESPASMOLITICELE
Preparate destinate jugulării sindromului dolor
Cele mai eficiente sub acest aspect sunt colinoliticele, dar ele provoacă spasmul sfincterului Oddi, din care cauză, la utilizarea îndelungată, pot agrava staza biliră. În afară de aceasta, parasimpatoliticele au un şir de efecte sistemice ce reduc complianța bolnavului la tratament. De un şir de astfel de efecte sunt lipsite spasmoliticele miotrope de tip papaverinic (vezi remediile antispastice).
Colespasmoliticele vegetale
Principii generale de utilizare
- sub formă de specii se includ în tratament în prima săptămână, micşorând conținutul lor pe parcurs odată cu reducerea procesului inflamator;
- fluxul bilei trebuie ameliorat până la înlăturarea factorilor ce au provocat staza;
- prioritare sunt coctailurile vegetale cu un spectru cât mai larg de acțiune;
- se recomandă ca să fie alcătuite 3-4 rețete cu componenți diferiți, care să se succede fiecare 1,5-2 luni, mai ales când nu sunt excluse cauzele stazei biliare.
Efectele
- spasmolitic (flamina, flacumina, convaflavina, rozanolul etc);
- coleretic (convaflavina);
- antihipoxant moderat;
- normalizarea metabolismului.
Regimul de dozare
Flamina – câte 0,05 de 3 ori/zi, cu apă caldă înainte de masă.
Flacumina – câte 0,02-0,04 (1-2 comprimate) de 2-3 ori/zi, cu 30 min. înainte de masă, timp de 3-4 săptămâni.
Convaflavina – câte 0,02 (2 comprimate) de 3 ori/zi, înainte de masă, timp de 3-4 săptămâni.
Rozanolul – câte 2-3 capsule de 3 ori/zi, înainte de masă, timp de 3-4 săptămâni.
Tinctura de valeriană – 20-30 pic. de 3-4 ori/zi sau câte 1-2 comprimate de 3-4 ori/zi sau infuzie 1:30-1:50 câte 1-2 lingurițe la o priză.
Infuzie de pojarniță 1:50 – câte o lingură de masă de 3-4 ori/zi sau tinctură câte 40-50 pic la ½ păhar cu apă.
Tinctura de arnică – câte 30-40 pic. de 2 ori/zi sau infuzie din flori 1:50, 1 lingură 3 ori/zi.

COLELITOLITICELE

Parametrii	***Acid chenodezoxicolic***	***Acid ursodezoxicolic***
Mecanismul de acțiune	- Înhibă hidroximetilglutaril - CoA – reductaza →reduce posibilitatea formării şi poate contribui la dizolvarea calculilor de colesterol; - reduce indicele litogen al bilei; - trece în bilă, cu creşterea în ea a acizilor biliari sau cu solubilizarea ulterioară a colesterolului.	Scade rapid şi marcat secreția colesterolului în bilă şi stabilizează membrana canaliculară a hepatocitelor.
Efectele	efect colelitolitic, coleretic şi hepatoprotector	efect colelitolitic, coleretic şi hepatoprotector
Indicațiile	- tratamentul inițial al litiazei biliare dacă calculii sunt necalcificați şi mai mici de 6 mm; - după litotripsia extracorporală, pentru dizolvarea fragmentelor mici şi celor recurenți după orice metodă nechirurgicală.	- în maladiile hepatice cu colestază, îndeosebi în ciroza biliară primară şi colangita sclerozantă primară; - litiaza biliară
Contraindi-cațiile	- obstrucția biliară completă; - colici biliare frecvente; - colecistită şi angiocolită; - hepatopatii; - maladii gastrointestinale severe; - graviditate; - insuficiență renală avansată.	
Reacțiile adverse	- diaree (40% la doze 750 mg/zi) care cedează la reducerea dozei; - creşterea reversibilă a transminazelor (30%); - hepatotoxicitate, datorită transformării în acid litocolic.	- înmuierea scaunului; - creşterea enzimelor hepatice.
Regimul de dozare	- dozele se calculează reieşind din 15 mg/kg/zi (capsule a 250 mg); la obezi se raportează la masa ideală.	În litiază biliară – 5 – 10 mg/kg/zi, subdivizate în 3 prize. În afecțiunile hepatobiliare sunt necesare doze de 8-16 mg/kg/zi, Se poate asocia cu acidul chenodezoxicolic în doze de 5-10 mg/kg, fiecare pentru a creşte eficacitatea şi a micşora reacțiile adverse.

TUBUL DIGESTIV

Denumirea internațională	*Sinonime*	*Formele de livrare*
1	2	3
Antiacidele		
Bicarbonat de sodiu	Hidrocarbonat de sodiu	Compr. 0,3 şi 0,5 Fiole 4%-20 ml Supozitoare 0,3 (0,5) (0,7)
Hidroxid de magneziu	Milk of Magnesia	Suspensie în flac. 83 mg/1 ml – 100 ml Compr. 0,3
Carbonat de calciu	Chewable antacid tablets	Compr. masticabile 0,5
Almagel		Gel în flac. 170 şi 200 ml
Almagel A		Gel în flac. 170 şi 200 ml
Maalox		Susp. în flac. 250 ml Compr. masticabile
Rennie		Comprimate
Gelusil		Susp. 12 ml în plicuri
Gelusil-lac		Pulbere 6,5 g în plicuri
Gastroprotectoarele		
Bismut subcitrat coloidal	De-nol, Ulceron	Compr. 0,3 şi 0,12
Misoprostol	Cytotec	Compr. 0,0002
Sucralfat	Ascural, Sacras, Venter	Compr. 0,5 şi 1 g
Antiinfecţioase pentru combaterea H.pylori		
Ampicilină	Allcilin, Ephicilin, Standacilin	Caps. 0,25 şi 0,5 Compr. 0,25 Pulbere parenterală în flac. 0,5 şi 1 g
Amoxicilină	Amospes, Bactox, Ibamox, Ospamox	Caps. 0,25 şi 0,5 Pulbere parenterală în flac. 0,5 şi 1 g Pulbere pentru susp. buvabilă 250 mg/5 ml – 60 ml în flac.
Tetraciclină	Ambramicin, Anarcin	Flac. 0,1 Compr. 0,1 şi 0,25
Metronidazol	Trihopol, Klion, Metrogil	Compr. 0,25 şi 0,5 şi 0,2 Supozitoare vaginale 0,5 Gel 10 mg/1 g – 30 g în tuburi Flac. 0,5%-100 ml
Tinidazol	Fazigin, Tircolam	Compr. 0,15 şi 0,5
Antiflatulentele		
Dimeticonă	Polisilan, Siligaz	Compr. şi compr. masticabile 0,08
Simeticonă	Espumisan, Simeton, Disflotil	Caps. 0,04 Emulsie în flac. 100 ml (40 mg/5 ml) Picături în flac. 30 ml (40 mg/1 ml)
Cărbune medicinal	Carbolen	Compr. 0,25 şi 0,5 Pulbere
Medicas E		Pulbere
Acid alginic	Algisorb	Pachete 2,5 g (5 g) (10 g)
Capect		Susp. în flac. 120 ml
Polividon	Enterodez	Pachete 5 g
Gestid		Comprimate
Meteospasmil		Caps. 0,36
Maalox plus		Comprimate Susp. în flac. 355 ml
Zimoplex		Caps. enterosolubile
Pancreoflet		Comprimate

1	2	3
Preparatele folosite în hiposecreția glandelor tubului digestiv		
Suc gastric natural şi artificial		Flac. 100 ml
Pepsidil		Flac. 450 ml
Abomină		Compr. 0,2
Pancreatină		Compr. enterosolubile 0,25 Dragee 0,25
Panzinorm		Dragee
Festal		Dragee
Digestal		Dragee
Preparatele folosite în hipersecreția glandelor tubului digestiv		
Proglumidă		Compr. 0,4
Pirenzepină	Gastrozepină, Gastrozem	Compr. 0,025 şi 0,05 Pulbere parenterală în fiole 10 mg/2 ml
Misoprostol	Cytotec	Compr. 0,0002
Acetazolamidă	Diacarb, Ederen, Fonurit, Glaupax	Pulbere Compr. 0,25
Cimetidină	Cimedin, Histodil, Primamet	Compr. 0,2 (0,4) (0,8) Fiole 200 mg/2 ml
Ranitidină	Epadoren, Ranital, Rantac, Rutac, Ulcoran	Compr. filmate 0,15 şi 0,3 Compr. efervescente 0,15 Caps. 0,15 Fiole 25 mg/1 ml şi 50 mg/2 ml
Famotidină	Famotak, Quamatel, Ulceran, Ulcoran, Ulfamid, Antodine	Compr. 0,02 şi 0,04 Caps. 0,15 Compr. filmate 0,02
Nizatidină	Axid	Caps. 0,15 şi 0,3
Omeprazol	Bioprazol, Glaveral, Rucid, Ultop	Caps. 0,02
Octreotidă		Fiole 0,05 (0,1) (0,5)mg/1 ml Flac. 1 mg/ 5 ml
Aprotinină	Aprotimbin, Contrical, Gordox, Trasilol	Flac. 10 000, 30 000, 50 000 UI Fiole 100 000 UI/10 ml
Antiemeticele (antivomitivele)		
Ondansetron	Latran, Zofran	Compr. 0,004 şi 0,008 Fiole 0,2%-2-4 ml
Granisetron	Kytril	Compr. 0,001 Fiole 0,1%-3 ml
Tropisetron	Navoban	Caps. 0,005 Fiole 0,1%-2-5 ml
Metoclopramidă	Cerucal, Reglan, Gastrobid continus	Compr. 0,01 şi 0,015 Fiole 10 mg/2 ml
Domperidon	Motilium	Compr. filmate 0,01
Bromopridă	Bromil, Digesan, Lemetic	Caps. 0,01 Supozitoare pentru copii 0,01 şi pentru maturi 0,02 Soluție 0,5%
Perfenazină	Etaperazină, Neuropax	Compr. 0,004 (0,006) (0,01)
Trifluoperazină	Triftazină, Calmazină, Trazin	Compr. filmate 0,001 (0,005) (0,01) Fiole 0,2%-1 ml
Tietilperazină	Torecan, Toresten, Tresten	Dragee 0,0065 Supozitoare 0,0065 Fiole 6,5 mg/1 ml

1	2	3
	Laxativele şi purgativele	
Seminţe de Plantago	Mucofalc apple	Granule 5 g în plicuri Granule 150-300 g în borcane
Laminarid		Granule 50 g
Docusat de sodiu	Sintolax	Dragee 0,05
Lactuloză	Portofalk	Sirop 500 ml în flac.
Sulfat de magneziu	Sarea amară	Fiole 25% (20%)-5-10 ml
Sulfat de sodiu	Sarea Glauber	Pulbere 25 şi 50 g
Bisacodil	Dulcolax, Fenolax, Sedolax	Supozitoare 0,01 Compr. şi dragee 0,005
Fenolftaleină	Laxane, Laxin, Purgyl, Purgenum	Compr. 0,1 şi 0,05
Izafenină	Acetalax, Asitin, Fenisan	Compr. 0,01
Ulei de ricin		Caps. 0,5 şi 1 g
Senade	Seneid, Seneida	Comprimate
Glaxenă		Comprimate
Sennosida A+B	Regulax, Senadixin, Califig syrup, X-Prep	Compr. 0,07 Cuburi masticabile 8,4 g Sirop 110 şi 75 ml în flac.
	Antidiareicele	
Enterol		Pulbere 0,25 în plicuri Caps. 0,25
Loperamidă	Imodium, Neoenteroseptol	Caps. 0,002 Flac. 0,002%-100 ml
Codeină	Codein fosfat, Codalin, Codeină fosforică	Compr. 0,015
Bactisubtil		Capsule
Linex		Capsule
Difenoxilat	Reasec, Lomotil	Compr. 0,005
	Colereticele	
Acid chenodezoxicolic	Chenofalc, Henohol, Solustol	Caps. 0,25
Acid ursodezoxicolic	Ursofalc	Caps. 0,25
Oxafenamidă	Osalmid, Driol, Salmidochol	Compr. 0,25
Cicvalon	Beveno, Divanil, Sincolin	Compr. 0,1
Colagol		Flac. 10 ml
Allochol		Compr. filmate
	Antiinflamatoarele intestinale	
Salazosulfapirida-zină	Sulfasalazina, Salazopirina, Azopirina	Compr. 0,5
Olsalazină	Azodisal sodic, Dipentum	Compr. 0,5
Mesalazină	Salofalc, Fisalamin, Mesacol, Salozinal	Compr. filmate 0,24 şi 0,4 Compr. enterosolubile 0,25 şi 0,5 Supozitoare 0,25 şi 0,5 Susp. pentru clisme 4 g/60 ml în flac.

1	2	3
Hepatotropele		
Silibinină	Carsil, Legalon, Silibor, Silimarin instant	Dragee 0,035 Compr. filmate 0,04 Granule 140 mg în plicuri
Hepabene		Capsule
Catergen	Ciandanol, Ansoliver, Hepanorm	Compr. 0,5
Zixorină	Flimecinol, Synklit	Caps. 0,1
Esențiale		Capsule Fiole 5 ml
Liv 52		Comprimate
Hepasteril A		Flac. 500 ml pentru infuzii
Acid lipoic	Heparlipon, Protogen, Acid thiocticum	Pulbere Compr. 0,012 şi 0,025 Fiole 0,5%-2 ml
Colină	Biliniurine, Luridine, Choline chloride	Fiole 20%-10 ml
Orotat de potasiu	Dioron, Orocid, Oropur	Compr. 0,1 pentru copii şi 0,5 pentru maturi
Metionină	Acimetion, Metione	Pulbere Compr. filmate 0,25
Acid glutaminic	Acidogen, Glutan, Glutansil	Compr. filmate 0,25 Granule 10,0 în flac.
Imuheptin		Capsule 0,15

PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA HEMOPOIEZEI
CLASIFICAREA

I. preparatele cu influență asupra eritropoiezei
A. ce stimulează eritropoieza (antianemicele)
B. ce inhibă eritropoieza
II. preparatele cu influență asupra leucopoiezei
A. ce stimulează leucopoieza
B. ce inhibă leucopoieza

PREAPARATELE CE STIMULEAZĂ ERITROPOIEZA – ANTIANEMICELE

A. Preparatele utilizate în anemiile hipocrome	
A Anemiile feriprive	**I. Preparatele de fier** 1) pentru administrare enterală: - sulfat feros - gluconat feros - glutamat feros - fumarat feros - succinat feros - lactat feros - clorură de fier 2) pentru administrarea parenterală: - ferbitol - ferumlek - fercoven - dextriferon - dextrafer **II. Preparatele de cobalt** - coamid
B. Anemiile din maladiile cronice	Generația I: - eritropoietina alfa - eritropoietina beta - eritropoietina delta Generația II: - darbopoietina alfa
B. Preparatele utilizate în anemiile hipercrome (megaloblastice)	
Anemia B12 -deficitară	Preparatele vitaminei B12 - cianocobalamina - hidroxicobalamina - cobabamid - preparatele polivitaminice
Anemia foliideficitară	- acid folic - calciu folinat
C. Preparatele utilizate în anemiile hipo- şi aplastice	
1. Anabolizantele steroidiene	- metandienona - metandriol - nandrolona decanoat - nandrolona fenilpropionat - stanazol
2. Preparatele eritropoietinei	Generația I: - epoetina alfa - epoetina beta - epoetina delta Generația II: - darbopoetina alfa
3. Stimulatorii formării eritropoietinei	- beta-2-adrenomimeticele: salbutamol, fenoterol etc. - somatotropina - hematid
4. Stimulatorii receptorilor eritropoietinei	- metoxipolietilenglicol-epoetina beta (mircera)
5. Cofactori şi substrate plastice	- polivitaminele
D. preparatele utilizate în anemiile hemolitice	
1. Glucocorticoizii	- prednisolon - dexametazona
2. Antioxidanții	- tocoferol - retinol - acidul ascorbic - catalaza - superoxiddismutaza - ubichinona

TRATAMENTUL ANEMIILOR FERIPRIVE

Parametrii	*Preparatele fierului*
1	**2**
Carența de fier	a) aport insuficient: - rezecții gastrice, aclorhidrie; - enterocolite; - sindroame de malabsorbție; - dietă vegetariană severă; - pelagră; - tulburări de transport (micşorarea nivelului transferinei în sânge prin diminuarea sintezei în ficat); b) necesități crescute: - sarcina, lactația; - perioada de creştere; c) pierderi excesive: - menoragii, metroragii, fibrome, tulburări hormonale; - colită ulceroasă; - eroziuni gastrice provocate de antiinflamatoarele nesteroidiene; - ulcere şi tumori gastro-duodenale; - sângerări repetate minore (epistaxis, hemoroizi, hemoptizii, bronşiectazie).
Farmaco-cinetica	- la bolnavii cu anemie feriprivă fierul administrat ca medicament se absoarbe în proporție de 12-40%; - dozele mici se absorb în proporție sporită comparativ cu cele mari; - pe măsura corectării deficitului, biodisponibilitatea scade, ajungând la proporția fiziologică (4-40%) după aproximativ o lună de tratament; - administrarea Fe, împreună cu alimentele, micşorează considerabil absorbția fierului medicamentos – la 4-10%; - după 2-5 zile se atenuează simptomele clinice – astenia, dispneea, edemele, manifestările cutano-mucoase. În continuare se reface hemoglobina; - creşte producția de hematii, ce se manifestă printr-o reacție reticulocitară (maximă după 5-10 zile) şi prin majorarea hematocritului cu 5-14 unități în 2 săptămâni; - odată cu corectarea anemiei, începe să crească sideremia, sporeşte proporția de saturare a transferinei şi scade capacitatea sa de a lega fierul; - continuarea medicației timp de câteva luni permite refacerea depozitelor de fier: se normalizează cantitatea de fieritină în plasmă, reapare hemosiderina din celulele reticuloendoteliale; - dozele preparatelor trebuie calculate, reieşind din conținutul de fier şi coeficientul de absorbție. De exemplu, sulfatul feros conține 20,1% fier, iar coefecientul de absorbție – 12-16%; gluconatul feros – 15,8% şi 16-35% respectiv, succinatul feros 32% şi 10-30% respectiv, lactatul feros 19,4% şi 7,9% respectiv; - în caz de insuportare a administrării perorale (maladiile tubului digestiv), se recurge la introducerea preparatelor de fier parenteral. În acest caz, dozele se selectează reieşind din conținutul elementului, care trebuie să fie de 5-10 ori mai mici pentru Fe^{+++} şi 30-50 ori – pentru Fe^{++}; - preparatele injectate intravenos agung în sânge, crescând mult sideremia; - concentrația sanguină scade apoi exponențial, complexul fiind captat de sistemul reticuloendotelial în ficat şi splină. Aici fierul se desface treptat şi trece în sânge, fiind transportat de către transferină spre măduva hematopoetică. În cazul injectării intravenoase fierul ajunge în măduva hematopoetică peste 2 zile, iar după injectarea intramusculară peste 2-21 zile.
Indicațiile	- tratamentul anemiilor feriprive (după hemoragii, sindromul de malabsorbție); - la bolnavii cu anemie pernicioasă, tratați cu vitamina B_{12}, la care depozitele de fier se epuizează datorită creşterii marcate a procesului de formare a hematiilor; - profilactic, în ultimele 2 trimestre de sarcină şi la sugari, mai ales la prematuri, când necesitățile în fier depăşesc cantitatea cuprinsă în rația alimentară, respectiv în laptele mamei; - profilactic, la femeile cu menoragii importante

1	2
Principiile de utilizare	- se preferă administrarea internă (apotransferina reglează transferul fierului în sânge); - tratamentul trebuie să asigure corecția anemiei şi refacerea depozitelor de fier (sideremia se reface în circa 3 săptămâni, iar depozitele de fier după 4-6 luni); - administrarea parenterală se face în cazul imposibilității utilizării orale sau când sideremia şi valorile hemoglobinei sunt foarte scăzute.
Contraindicațiile	- hematocromatoză, hemosideroză; - talasemie, anemie hemolitică; - cu precauție în ulcer gastro-duodenal, colită.
Reacțiile adverse	- fenomene de iritație gastro-intestinală cu greață, dureri epigastrice; - constipație (datorită fixării hidrogenului sulfurat, stimulant fiziologic al peristaltismului), scaunul se colorează în brun prin formarea de sulfură de fier; - diaree, insoțită uneori de melenă, ce semnalează iritația mucoasei intestinale în condițiile acoperirii nevoii de fier sau sindromul de malabsorbție; - senzația de vertij şi bufeuri vasomotorii (la doze mari); - la administrare parenterală sunt frecvente uneori şi stări grave: a) poate apărea congestia feței şi cefalee (mai ales după injectarea intravenoasă rapidă), b) greață, vomă, sudorație, febră, dureri generalizate, artralgii tardive, poliadenopatie, flebite; c) reacțiile anafilactice sunt rare; d) injectarea intramusculară deseori e dureroasă. Injectarea cantității excesive de fier sau administrarea îndelungată de doze mari, pe cale orală, provoacă: - hemocromatoză, fierul acumulându-se în ficat şi pancreas produce modificări fibrotice, care evoluează spre ciroză hepatică, fibroză pancreatică şi diabet; - pielea se colorează în brun. Tratamentul în acest caz constă în sângerări repetate, câte 500 ml săptămânal. În intoxicația acută cu fier în primele ore apar: - fenomene de gastroenterită, cu vomă, diaree sanguinolentă, şoc, dispnee, letargie; - următoarele ore se observă o ameliorare, dar în cazurile grave (sideremia mai mare de 500 mg/100 ml) se dezvoltă în continuare leziuni hepatice, acidoză metabolică şi comă; - ca antidot se foloseşte desferoxamina (desferal) capabilă să formeze chelați cu fierul, extragându-l din feritină şi transferină (dar nu din hemoglobină, mioglobină şi enzimele cu fier); - pentru chelarea fierului din tubul digestiv preparatul se administrează oral (după o spălare gastrică cu hidrocarbonat de sodiu şi intramuscular sau intravenos (metansulfonatul de disferoxamină) în scopul detoxificării în organism şi eliminării renale.

TRATAMENTUL ANEMIILOR MEGALOBLASTICE

Cianocobalamina şi hidroxicobalamina (vitamina B_{12})	Acidul folic (vitamina B_c)
1	2
Carența: - aport insuficient (dietă vegetariană strictă); - tulburări de absorbție – rezecții gastrice, cancer gastric, boli autoimune, inflamații, pancreatită cronică (deficitul factorului intrinsec); - deficiențe enzimatice (lipsa transcobalaminei II); - necesități sporite (sarcină, boli neoplazice, hipertiroidism, boli parazitare intestinale); - administrarea de medicamente (analogii bazelor purinice şi pirimidinice – citostaticele).	**Carența:** - aport insuficient datorită unui regim alimentar sărac în produse vegetale; - tulburări de absorbție; - tulburări de utilizare (alcoolismul cronic cu afectarea ficatului până la ciroză).

1	2
Farmacocinetica: - în stomac, vitamina B_{12} (factorul extrinsec) se desface de proteinele alimentare sub acțiunea acidului clorhidric şi se leagă de o glicoproteină (factorul intrinsec) secretată de mucoasa gastrică, cu care formează un complex; - complexul în ileon se absoarbe prin intervenția unui mecanism transportor; - în sânge vitamina B_{12} este transportată de o beta-globulină - transcobalamina II, care o distribuie în țesuturi, mai ales - hepatocite.	**Farmacocinetica:** - acidul folic sau pteroilglutamic se găseşte sub formă de complexe poliglutamice, care se hidrolizează, rezultând acid folic disponibil pentru absorbție intestinală. - acidul folic este redus, apoi metilat în cadrul procesului de absorbție, cu formarea de metiltetrahidrofolat, ce se absoarbe în duoden şi jejunul incipient; - se transportă în țesuturi, donează gruparea metil către cobalamină, rezultând tetrahidrofolat, care serveşte drept acceptor de grupări de carbon şi formează diferite coenzime importante pentru metabolism.
Farmacodinamia: - vitamina B12 este esențială pentru replicarea ADN, mai ales în hematii şi alte celule cu proliferare intensă. - această acțiune se exercită prin intermediul folaților activi: cobalamina funcționează ca acceptor de metil cu formarea de metilcobalamină, în reacțiile de transformare a metiltetrahidrofolatului în tetrahidrofolat. Tetrahidrofolatul, în interreacție cu 5-10-metilentrohidrofolatul şi dehidrofolatul, contribuie la sinteza timidilatului din dezoxiuridilat – reacție majoră în formarea ADN; - o altă coenzimă activă – 5-dezoxiadenozilcobalamina catalizează transformarea L-metilmalonil CoA în succinil CoA, care permite utilizarea acidului propionic pentru sinteza lipidelor din teaca de mielină; - în insuficiența vitaminei B_{12} (rar întâlnită) eritropoieza decurge după tipul megaloblastic: eritroblast → megaloblast hipercrom → megalocit. - contribuie la troficitatea mucoasei digestive (în carență survine atrofia gastrică, hipotrofia epiteliului intestinal); - intervine în metabolismul proteic cu activarea proceselor de creştere şi diferențiere celulară; - cobalamina contribuie la integritatea fibrelor mielinice	**Farmacodinamia:** - acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici şi pirimidinici, fiind esențial pentru sinteza ADN, multiplicarea şi maturarea celulară; - în insuficiența acudului folic, care poate surveni uşor, se formează macrociți: eritroblast → macronormoblast hipercrom → macrocit.
Principiile de utilizare: - administrarea preparatelor vit.B_{12} în anemia pernicioasă sau avitaminoză provoacă ameliorare clinică şi biologică; - din primele câteva zile starea mintală se ameliorează, creşte apetitul, se atenuează uscăciunea gurii; - transformarea normoblastică a măduvei debutează la 8 ore după prima injecție şi este completă după 2 zile; -sideremia scade datorită producerii de hemoglobină; - după 2-3 zile creşte numărul reticulocitelor, reticulocitoza fiind maximă la 4-12 zile; - numărul hematiilor începe să se mărească după dezvoltarea reticulocitozei, ajungând la normă în 4-8 săptămâni; - asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamina B_{12} este avantajoasă; - tratamentul anemiilor megaloblastice exclusiv cu acid folic, este o greşeală, fiindcă tulburările hematologice sunt corectate, iar cele neurologice se mențin şi uneori apar tulburări severe	**Principiile de utilizare:** - administrarea de acid folic corectează eritropoeza megaloblastică în decurs de 2 zile; - în continuare, începe să crească numărul de reticulocite (maxim la 5-7 zile); - hematocritul se măreşte în a 2 săptămână, iar anemia este corectată şi depozitele sunt completate în 4-5 săptămâni; - acidul folic se administrează oral în 2 prize, mai rar intramuscular (în cazuri grave sau la începutul tratamentului); - la necesitate, se asociază cu cianocobalamina sau preparatele de fier.

PREPARATELE ERITROPOIETINEI

Parametrii	***Caracterizarea eritropoietinei***
1	**2**
Preparatele	- eritropoietina (EPO) – hormon secretat de celulele peritubulare renale (90%) şi de către ficat (10%); - este o glicoproteină constituită din 165 aminoacizi; - stimulează eritropoieza la nivel medular; - EPO umană reprezintă o glicoproteină recombinată, obținută prin ingineria genetică şi se produce sub formă de: a) epoetina alfa (produsă de celulele animaliere prin introducerea genei umane); b) epoetina beta; c) epoetina delta (cea mai purificată şi mai puțin antigenică, cu cea mai mare eficacitate)
Farmaco-dinamia	- EPO activează mitoza şi maturarea eritrocitelor din celulele predecesoare: a) favorizează diferențierea celulei stem pluripotente, cu formarea preeritroblaştilor; b) ↑ numărul reticulocitelor (reticulocitoză) şi eritrocitelor; c) ↑ nivelul hemoglobinei (cu 10-30%) şi hematocritului; d) ↓ simptomele ischemiei anemice; - ↑ utilizarea de către măduva osoasă a Fe, Cu, vitaminei B_{12}, fosfaților (cu diminuarea nivelului în ser), precum şi a proteinelor transportoare – feritinei şi transcobalaminei; - ↑ capacitatea sângelui de a capta şi transporta O_2 şi CO_2 (↑ numărul eritrocitelor şi Hb) ce contribuie la oxigenarea mai adecvată a țesuturilor cu O_2; - ↑ intensitatea proceselor metabolice, inclusiv a celor anabolice →↑ performanțelor fizice; - se mențin proprietățile reologice ale sângelui (↑ eritrocitelor), ce contribuie la intensificarea microcirculației. Efectele descrise au determinat utilizarea EPO la sportivi pentru creşterea performanțelor. Din aceste considerente, EPO se consideră preparate doping (sunt interzise la sportivi). - EPO ↑ TA şi lucrul cordului; - EPO nu influențează asupra leucopoiezei. Secreția de EPO de către rinichi se intensifică în : - hemoragie; - anemii feriprive sau hipocrome; - anemii hipercrome (B_{12} şi folii deficitare); - anemii hipo- şi aplastice; - ischemie renală (şoc traumatic etc.); - stări hipoxice; - folosirea glucocorticoizilor sau în stările de stres când se constată o ↑ a eritrocitelor şi Hb. Efectul EPO se constată peste 1-2 săptămâni, iar normalizarea hemopoiezei – peste 8-12 săptămâni
Indicațiile	- anemia consecutivă insuficienței renale, îndeosebi la bolnavii aflați la hemodializă; - anemii cu nivele reduse de EPO endogenă non-renală; - anemii la nou-născuții prematuri (întârzierea sintezei la nivel renal); - anemii la bolnavii oncologici (limfom malign, mielom multiplu, tumori nemiloide etc.), cu scop de tratament şi profilactic; - anemii prin hipoplazia măduvei hematogene ca consecință a tratamentului cu citostatice sau mielosupresive; - anemii la bolnavii cu sindromul imunodeficienței dobândite (inclusiv sub tratament cu antiretrovirale); - intervenții chirurgicale masive cu hemoragii importante (1-1,8 l) cu anemie uşoară-moderată sau fără ea, pentru reducerea necesității hemotransfuziilor; - anemii în artrita reumatoidă.

1	2
Regimul de dozare	Tratamentul trebuie efectuat sub un control medical strict. EPO se va administra i/v lent (1-2 min.), în doze iniţiale de 40-50 U/kg de 3 ori/săptămână cu creşterea treptată la intervale de 1 lună până la doze de 200-240 U/kg. EPO se poate administra şi s/c, cu un volum maxim de 1 ml, în regiunea umărului, peretelui abdominal, coapsei. Efectul survine mai lent (circa peste 14 ore). Tratamentul trebuie efectuat sub controlul Hb, numărului reticulocitelor şi hematocritului.
Contraindicațiile şi precauțiile	EPO este contraindicată în: - hipertensiune arterială necontrolată; - graviditate şi lactaţie; - pacienţilor ce nu pot urma tratament antitrombotic profilactic; - afecţiuni ale vaselor coronariene, cerebrale şi periferice (infarct miocardic recent, ictus ischemic acut etc.); - hipoplazie medulară parţială după tratament cu EPO; - hipersensibilitate la EPO EPO se utilizează cu precauţie în: - convulsii, inclusiv în anamneză, epilepsie; - trombocitoză, tromboze, inclusiv în antecedente; - endarterită obliterantă; - maladii obliterante ale altor regiuni vasculare; - gută, porfirie; - anemii hipo- şi hipercrome; - cardiopatie ischemică; - tumori, îndeosebi ale măduvei osoase; - afecţiuni hepatice (intensificarea eritropoiezei poate fi accentuată din cauza reducerii metabolismului EPO); - insuficienţă renală (EPO se va folosi numai i/v).
Reacțiile adverse	1) la primele administrări se poate constata sindromul pseudogripal cu: - ameţeli, somnolenţă, cefalee, slăbiciune; - febră, mialgii, artralgii; 2) dereglări cardio-vasculare: - ↑ TA până la criză hipertensivă cu encefalopatie hipertensivă; - ischemia miocardului, infarct miocardic; - dereglări tranzitorii ale circulaţiei cerebrale, ictus; 3) dereglări neurologice: - encefalopatie (cefalee, dereglări de cunoştinţă); - convulsii tonico-clonice generalizate; 4) dereglări ale coagulabilităţii: - trombocitoză; - tromboză arterială sau venoasă; - tromboembolie pulmonară; - tromboza vaselor retiniene; - eritroblastopenie (aplazie parţială a măduvei la bolnavii cu insuficienţă renală ce au urmat luni sau ani tratament cu EPO); 5) reacţii alergice: - erupţii cutanate, urticarie, prurit, eczantemă; - uneori: edem angioneurotic, reacţii anafilactice; 6) diverse: - dereglări ale respiraţiei; - hipotensiune arterială; - reacţii imune.
Farmacocinetica	- EPO se administrează i/v sau s/c; - la administrarea s/c efectul survine mai lent, iar concentraţiile plasmatice sunt mai mici; - biodisponibilitatea constituie 25%; - Cmax după administrarea s/c se atinge peste 12-18 ore; - Vd este egal cu cel al plasmei (circa 5 l); - $T_{0,5}$ i/v – 5-6 ore, s/c – 24 ore.

ANEMIILE HEMOLITICE ŞI HIPO- SAU APLASTICE

Parametrii	*Anemiile hemolitice*	*Anemiile hipo- sau aplastice*
Cauzele	- defecte intraeritrocitare (ale membranei eritrocitare sau enzimelor); - anemii extraeritrocitare cauzate de factori imunologici (incompatibilitate de grup sanguin sau de rezus factor, boli autoimune, reacții alergice): a) în urma fixării unor preparate (penicilinele, cefalosporinele, metildopa etc.) pe membrana eritrocitelor, ele pot căpătă proprietăți antigenice cu lezarea ulterioară de către anticorpi; b) mai des se formează complexe: remediul medicamentos + proteină + anticorpi cu activarea complementului şi lezarea de mai departe a membranei eritrocitelor; - anemii extraeritrocitare, neimunologice cauzate de: a) agenți bacterieni; b) agenți chimici prin acțiunea citotoxică asupra membranei eritrocitelor (clorpromazina şi derivaţii ei, salicilaţii, sulfamidele, acidul PAS, barbituricele);	- acțiunea radiației ionizante; - acțiunea directă asupra hematiilor a toxinelor chimice, bacteriene, autogene; - reacțiile toxico-alergice; - dintre medicamente pot provoca astfel de anemii: cloramfenicolul, acrichina, chingamina, chinidina, fenitoina, preparatele mercurului, aurului, arseniului, fenilbutazona etc.
Tratamentul	- înlăturarea agentului sau medicamentului ce a provocat hemoliza; - administrarea antioxidanților (tocoferolul etc.), ce protejează lipidele membranei eritrocitare de acțiunea oxidantă a medicamentelor; - administrarea glucocorticoizilor în hemoliza masivă cu agravare, precum şi a masei eritrocitare.	- cele mai eficiente sunt anabolizantele steroidiene – metandrostenololon, nandrolona; - preparatele ce stimulează dezvoltarea celulelor pluripotente cu formarea coloniilor de celule monocomponente; - vitaminele B_1, B_6, B_{12}, B_c, C – asigură mecanismele de mitoză celulară şi biosinteză; - transfuzii de sânge, masă eritrocitară, antibiotice în caz de necesitate. - cu perspectivă este utilizarea β-adrenomimeticelor (salbutamolul, orciprenalina etc.) datorită stimulării secreției în rinichi a eritropoietinei (posibil, prin stimularea sintezei locale a prostaglandinelor, care sunt activatori direcți ai eliberării eritropoietinei). Aceste efecte sunt blocate de β-adrenoblocantele neselective şi AINS.

PREPARATELE CU INFLUENȚĂ ASUPRA LEUCOPOIEZEI

Preaparatele ce stimulează leucopoieza	**Preparatele ce inhibă leucopoieza**
1. Preparatele sintetice specifice: leucogen, batilol 2. Anabolizantele nesteroidiene: - inosină, -nucleinat de sodiu - metiluracil - pentoxil - etaden - orotat de potasiu - bemetil 3. Preparatele factorilor de creştere mieloizi - filgrastim - molgramostim - sangramostin	- busulfan - novembihină - mercaptopurină - tiofosfamidă

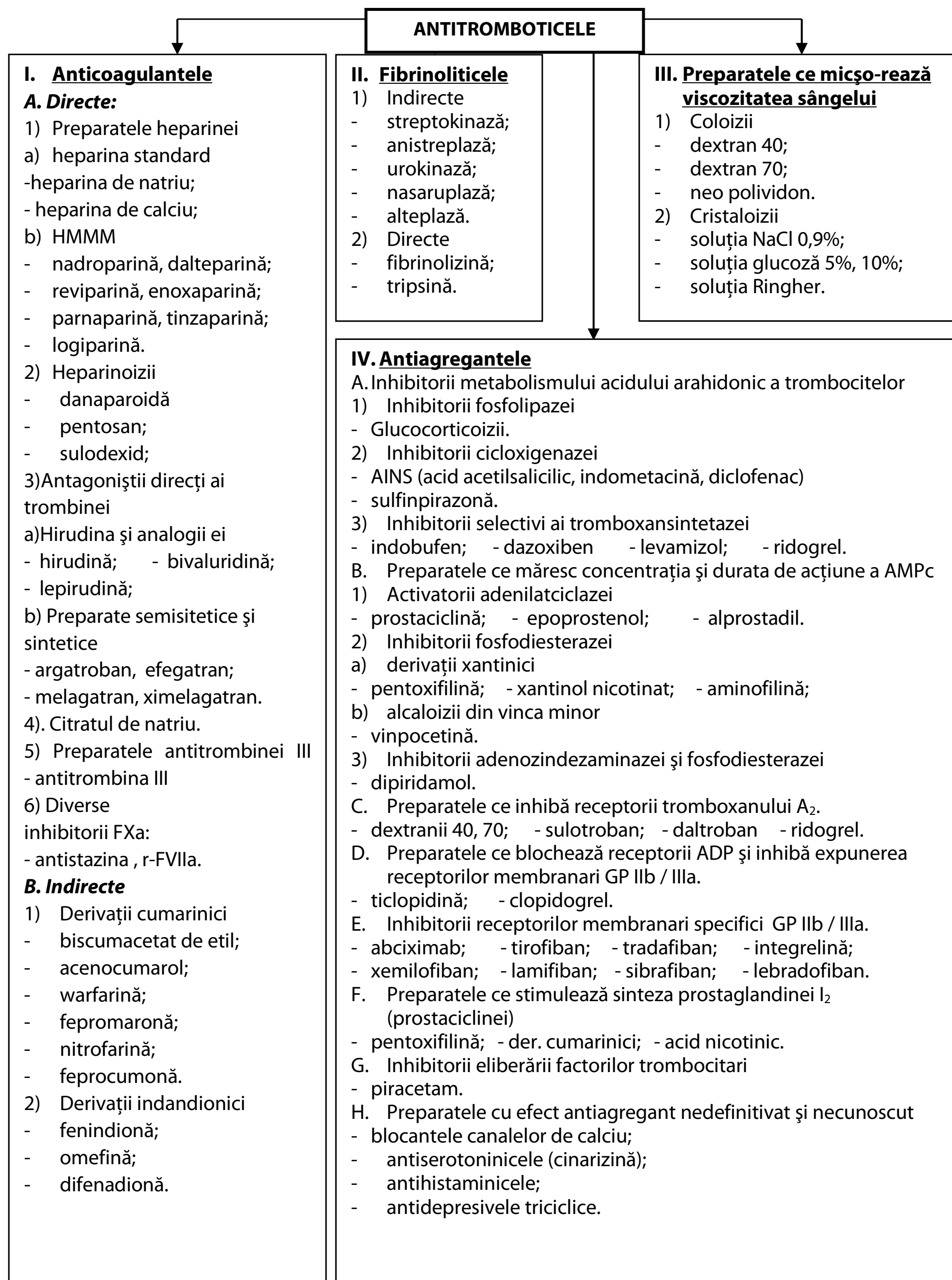
Factorul stimulant al coloniilor granulocite/macrofage Molgramostim şi sargramostim	
Farmacodinamia	- ↑ proliferarea şi diferenţierea celulelor mieloide progenitoare timpurii, multipotente şi într-o măsură mai mică a clonelor eritroide şi mixte; - ↑rapidă a liniilor granulocitare şi de monocite/macrofage → ↑ numărul neutrofilelor, eozinofilelor şi monocitelor în sângele circulant; - ↑ mobilitatea neutrofilelor.
Indicațiile	- neutropenii la bolnavii după tratament intensiv cu citostatice; - neutropenii la bolnavii cu transplant autolog de măduvă osoasă; - neutropenii la bolnavii cu SIDA; - rezultate benefice se obţin în: a) mielodisplazie; b) anemie aplastică; c) alte situații de insuficiență medulară.
Regimul de dozare	- molgramostimul - s/c 5-10 µg/kg/zi, timp de 2-3 săptămâni sau mai mult; - sargramostim – i/v perfuzie 250 µg/m^2/zi, timp de 2-3 săptămâni sau mai mult
Reacțiile adverse	- cefalee, astenie; - atralgii, mialgii; - dispnee, edeme, lichid în pericard; - erupții cutanate; - accentuarea retenției lichidiene la bolnavii cu edeme preexistente, pleurezie, pericardită.

FACTORII DE CREŞTERE MIELOIZI

Parametrii	*Caracterizarea*
Factorii de creştere mieloizi	- stimulează mielopoieza pe cale normală şi în caz de mielosupresie indusă prin citostatice; - grăbesc refacerea numărului şi funcțiilor celulelor sanguine mielopide la bolnavii tratați cu citostatice sau cu transplantări de măduvă; - posedă posibilitatea de inducere a dezvoltării celulelor mature normale cu supresia celulelor maligne în leucemii; - costul tratamentului, este mare, dar cu beneficii terapeutice superioare.
Factorul stimulant al coloniilor de granulocite – G-CSF FILGRASTIM (neupogen)	
Farmacodinamia	- acționează receptorii membranari specifici ai granulocitelor neutrofile cu: a) dezvoltarea clonelor de granulocite prin influențarea celulelor progenitoare formatoare de colonii cărora le stimulează proliferarea, diferențierea şi maturarea în neutrofile; b) favorizarea eliberării neutrofilelor în circulație şi amplificarea capacităților funcționale (fagocitoză, citoliză etc.) la nivelul proceselor infecțioase şi inflamatorii; - la administrarea parenterală a preparatului se constată 1) ↑ numărului neutrofilelor în câteva faze: a) faza I – în prima oră se constată o ↓ a numărului neutrofilelor; b) faza II – în următoarele 4-6 ore - ↑ marcată a neutrofilelor din sângele periferic; c) faza III – câteva zile – atingerea unui platou prin ↑ progresivă a neutrofilelor dependentă de doză; 2) ↑ capacității de chemotaxie şi fagocitare; 3) ↑ proporției celulelor mieloide timpurii la nivelul măduvei osoase, iar în sânge – a numărului celulelor progenitoare granulocite/macrofage.
Indicațiile	- la bolnavii tratați intensiv cu citostatice (reduc frecvența, gravitatea şi durata neutropeniei, riscul complicațiilor bacteriene şi micotice); - bolnavii cu transplant autolog de măduvă osoasă; - neutropeniile congenitale severe; - mielosupresie; - neutropenie la bolnavii cu SIDA.
Regimul de dozare	- s/c sau i/v în perfuzie, în doze de 1-20 µg/kg/zi în dependență de răspunsul granulocitar; - durata tratamentului - de la câteva zile până la 3 săptămâni sau mai mult în funcție de indicații;
Reacțiile adverse	- dureri osoase şi musculare (14-18%); - mai rar: stomatită, greață, vomă, diaree, febră, fenomene de vasculită, reacții la locul injectării s/c; - uneori: ↑ fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei, transaminazelor, acidului uric; - tratamentul îndelungat cu doze mari → granulocitoză marcată şi splenomegalie reversibilă; - ipotetic se impune un risc oncogen.
Farmacocinetica	- la injectarea s/c se absoarbe rapid; - $T_{0,5}$ - 3,5 ore. - concentrațiile terapeutice se mențin 8-16 ore;

MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Definiția: Această grupă include medicamente utile în profilaxia şi tratamentul afecțiunilor tromboembolice. Ele pot acționa prin inhibarea coagulării, prin inhibarea funcțiilor plachetare şi prin stimularea lizei trombusului.



ANTITROMBOTICELE

I. Anticoagulantele

A. Directe:

1) Preparatele heparinei
a) heparina standard
-heparina de natriu;
- heparina de calciu;
b) HMMM
- nadroparină, dalteparină;
- reviparină, enoxaparină;
- parnaparină, tinzaparină;
- logiparină.
2) Heparinoizii
- danaparoidă
- pentosan;
- sulodexid;
3)Antagoniştii direcți ai trombinei
a)Hirudina şi analogii ei
- hirudină; - bivaluridină;
- lepirudină;
b) Preparate semisitetice şi sintetice
- argatroban, efegatran;
- melagatran, ximelagatran.
4). Citratul de natriu.
5) Preparatele antitrombinei III
- antitrombina III
6) Diverse
inhibitorii FXa:
- antistazina , r-FVIIa.

B. Indirecte

1) Derivații cumarinici
- biscumacetat de etil;
- acenocumarol;
- warfarină;
- fepromaronă;
- nitrofarină;
- feprocumonă.
2) Derivații indandionici
- fenindionă;
- omefină;
- difenadionă.

II. Fibrinoliticele

1) Indirecte
- streptokinază;
- anistreplază;
- urokinază;
- nasaruplază;
- alteplază.
2) Directe
- fibrinolizină;
- tripsină.

III. Preparatele ce micşo-rează viscozitatea sângelui

1) Coloizii
- dextran 40;
- dextran 70;
- neo polividon.
2) Cristaloizii
- soluția NaCl 0,9%;
- soluția glucoză 5%, 10%;
- soluția Ringher.

IV. Antiagregantele

A. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic a trombocitelor
1) Inhibitorii fosfolipazei
- Glucocorticoizii.
2) Inhibitorii cicloxigenazei
- AINS (acid acetilsalicilic, indometacină, diclofenac)
- sulfinpirazonă.
3) Inhibitorii selectivi ai tromboxansintetazei
- indobufen; - dazoxiben - levamizol; - ridogrel.

B. Preparatele ce măresc concentrația şi durata de acțiune a AMPc
1) Activatorii adenilatciclazei
- prostaciclină; - epoprostenol; - alprostadil.
2) Inhibitorii fosfodiesterazei
a) derivații xantinici
- pentoxifilină; - xantinol nicotinat; - aminofilină;
b) alcaloizii din vinca minor
- vinpocetină.
3) Inhibitorii adenozindezaminazei şi fosfodiesterazei
- dipiridamol.

C. Preparatele ce inhibă receptorii tromboxanului A_2.
- dextranii 40, 70; - sulotroban; - daltroban - ridogrel.

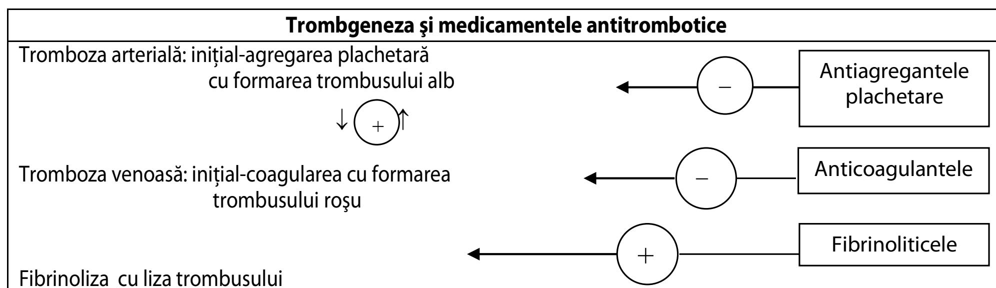
D. Preparatele ce blochează receptorii ADP şi inhibă expunerea receptorilor membranari GP IIb / IIIa.
- ticlopidină; - clopidogrel.

E. Inhibitorii receptorilor membranari specifici GP IIb / IIIa.
- abciximab; - tirofiban; - tradafiban; - integrelină;
- xemilofiban; - lamifiban; - sibrafiban; - lebradofiban.

F. Preparatele ce stimulează sinteza prostaglandinei I_2 (prostaciclinei)
- pentoxifilină; - der. cumarinici; - acid nicotinic.

G. Inhibitorii eliberării factorilor trombocitari
- piracetam.

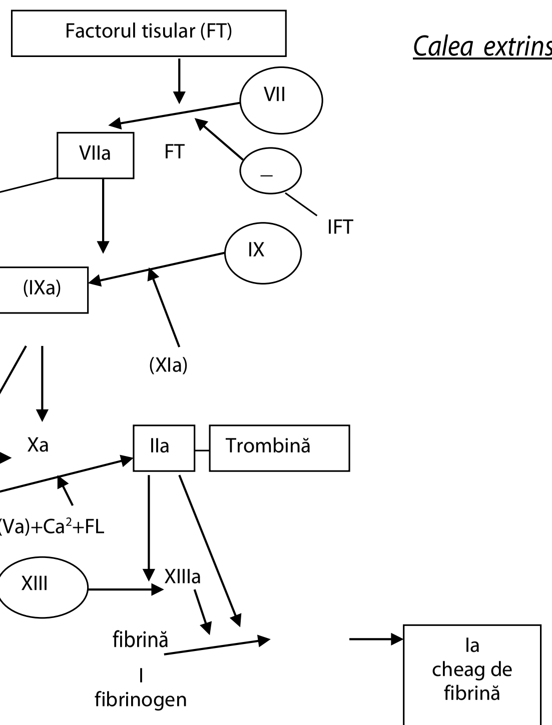
H. Preparatele cu efect antiagregant nedefinitivat şi necunoscut
- blocantele canalelor de calciu;
- antiserotoninicele (cinarizină);
- antihistaminicele;
- antidepresivele triciclice.



FACTORII DE COAGULARE A SÂNGELUI, SINONIMELE LOR ŞI PREPARATELE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA LOR

Factorul sau componentul sistemului de coagulare	***Sinonimul utilizat în literatură***	***Preparatele care acționează factorul respectiv***
Factorul I	Fibrinogenul	
Factorul II	Protrombina	Heparina (f.IIa), anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
Factorul III	Tromboplastina tisulară	
Factorul IV	Calciu	
Factorul V	Proaccelerina	
Factorul VII	Proconvertina	Heparina (f.VIIa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
Factorul VIII	Factorul antihemofilic A (AHF)	Concentratul factorului VIII
Factorul IX	Factorul antihemofilic B (Factorul Christmas)	Heparina (f.IXa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
Factorul X	Factorul Stuart-Prower	Heparina (f.Xa) anticoagulantele indirecte-sinteza, activarea
Factorul XI	Precursorul tromboplastinei serice sau Plasma tromboplastin antecedent (PTA)	Heparina (f.XIa)
Factorul XII	Factorul Hageman (FH)	Heparina (f.XIIa)
Factorul XIII	Factorul de stabilizare a fibrinei (FSF)	
Prekalicreina	Factorul Fletcher	
Kininogenul HMW	Factorul Fitzgerald (High Molecular Weight Kininogen)	
Proteinele C şi S		Anticoagulantele indirecte-sinteza
Plasminogenul		Enzimele trombolitice, acidul aminocaproic

CASCADA SISTEMULUI DE COAGULARE A SÂNGELUI ŞI LOCUL DE ACŢIUNE A ANTICOAGULANTELOR

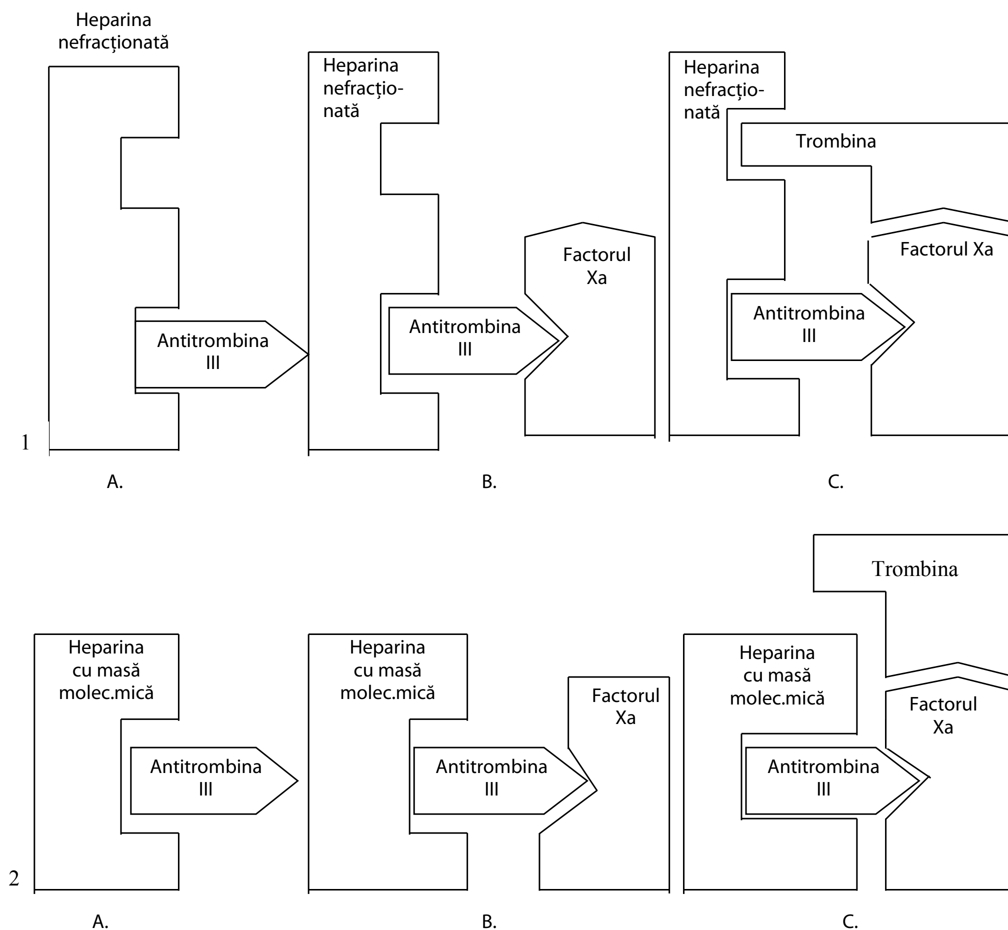


Heparina activează sistemul anticoagulant, în special antitrombina III, care inactivează factorii de coagulare încadraţi în dreptunghiuri pe schemă. Anticoagulantele indirecte (warfarina etc.) acţionează la nivelul ficatului, inhibând sinteza şi/sau activarea factorilor de coagulare încadraţi în cerculeţe pe schemă. Proteinele C şi S, activate de trombomodulina endotelială îşi manifestă acţiunea anticoagulantă lizând factorii de coagulare Va, VIIIa, XIa încadraţi în paranteze pe schemă.

Calea intrinsecă – este activată prin contactul sângelui cu materiile încărcate negativ. În continuare se activează secvenţional factorii XII, XI, IX şi VIII. Factorii IXa şi VIIIa determină transformarea factorului X în Xa.

Calea extrinsexă – este activată de interacţiunea dintre factorul tisular-FT (o lipoproteină din membranele unor celule din afara sângelui) şi factorul VII. Complexul VIIa-FT catalizează transformarea factorului IX în IXa. Inhibitorul factorului tisular – IFT inhibă acţiunea catalizatoare a complexului VIIa-FT. În etapa a 2-a a coagulării, complexul protrombinazic ce include factorii Xa, Va Ca^{+} şi fosfolipide (FL) transformă protrombina în trombină prin proteoliză. În a 3-a etapă, trombina acţionează proteolitic transformând fibrinogenul în fibrină, din care sub influenţa factorului XIIIa prin fenomenul de transglutaminare apare reţeaua de fibrină ce formează scheletul cheagului.

ANTICOAGULANTELE DIRECTE
MECANISMUL DE ACȚIUNE AL HEPARINELOR



1. Cuplarea heparinei nefracționate cu antitrombina III (A), iar complexul format are afinitate egală față de factorul Xa (B) şi trombina (C) → acțiune anticoagulantă (cu riscul hemoragiilor).
2. Cuplarea heparinei cu masă moleculară mică cu antitrombina III (A), iar complexul format are afinitate mare față de factorul Xa (B) şi redusă față de trombină (C) → acțiune preponderent antitrombotică (cu risc scăzut de hemoragie).

EFECTELE HEPARINEI STANDARD

Efectul	*Manifestarea efectului*
Efectul anticoagulant	- H+AtIII manifestă activitate anti IIa şi anti Xa în raport 1:1
Efectul antiagregant	- creşterea sarcinii negative a endoteliului; - micşorarea eliberării factorilor trombocitari.
Efectul fibrinolitic	- cuplarea cu antiplasmina circulantă.
Efectul hipolipemiant	eliberarea lipoproteinlipazei tisulare cu hidroliza trigliceridelor din chilomicroni şi VLDL.
Efectul antienzimatic	- cuplarea cu tripsina, plasmina, kalikreina, hialuronidaza, pepsina etc.
Efectul antiinflamator şi imunodepresiv	- dereglarea cooperării T- şi B-limfocitelor; - inhibarea sistemului complementului.
Efectul antitoxic	- micşorarea toxicității glicozidelor cardiace, unor antibiotice etc.; - micşorarea manifestărilor în peritonite, sepsis, meningite, traume, combustii etc.
Cuplarea unor substanțe biologic active	- histamina, serotonina, adrenalina etc.
Efect hipoglicemiant, analgezic, diuretic, vaso- şi coronarodilatator	

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE A HEPARINEI STANDARD

Indicațiile	*Regimul de dozare*
I. Cu scop de tratament - trombozele venoase profunde; - tromboembolia arterei pulmonare; - infarctul acut de miocard; - angina pectorală instabilă; - ictusul ischemic; - trombozele arterelor periferice; - coagulopatia intravasculară diseminată. II. **Cu scop de profilaxie** - trombozele venoase profunde; - tromboembolia arterei pulmonare; - trombozele după intervenții chirurgicale, traume, naşteri, combustii etc.; - trombozele în stări de şoc (septic, traumatic etc.), imobilizarea îndelungată; - trombozele în proceduri diagnostice.	- Se face în funcție de indicații şi scop: - în tratamentul emboliei pulmonare şi a trombozei venoase profunde: se introduce intravenos, inițial – 5000 UI în bolus, urmat de 1200–1600UI /oră sau 30.000– 40.000 UI/zi în perfuzie continuă. Durata tratamentului este de 4-5 zile, uneori chiar până la 10 zile, în caz de tromboză ileofemurală masivă. De obicei, în continuare se recomandă administrarea de doze mai mici - 5000-10.000 UI fiecare 4-5 ore intravenos, sau subcutanat 8000-10000UI fiecare 8 ore, după care se trece la un anticoagulant oral; - tratamentul tromboemboliilor se poate face şi cu heparină subcutanat în doze de 15.000-20.000 UI la fiecare 12 ore; - în scop profilactic se recomandă doze de 5.000–10.000 UI la fiecare 8-12 ore, subcutanat, uneori pot fi utile chiar doze de 3.500 UI la fiecare 6- 8 ore; - pentru profilaxia trombozelor postoperatorii: se recomandă subcutanat 5.000 UI cu 2-3 ore până la operație, apoi timp de 7zile, aceiaşi doză, administrată fiecare 8 ore. - heparina în doze mici de 5 UI/kg/oră, în perfuzie intravenoasă, poate fi folosită în stări de coagulare intravasculară diseminată.

CONTRAINDICAȚIIILE ŞI PRECAUȚIILE HEPARINEI STANDARD (NEFRACȚIONATE – HNF)

Contraindicațiile	***Precauțiile***
- hipersensibilitate (alergie specifică) la preparat; - prezența hemoragiilor sau tendinței la hemoragii; - ulcerul gastric şi duodenal activ, colita ulceroasă; - afecțiuni însoțite de o coagulabilitate sanguină diminuată: • hemofilie, • diateze hemoragice, • trombocitopenie; -insuficiența factorilor de coagulare; - hipertensiune arterială (cu TA diastolică >105mm col.Hg); - accidente vasculare cerebrale hemoragice; - după traume cerebrale, după inervenții chirurgicale pe sistemul nervos central, inclusiv – puncția spinală, anestezia epidurală; - după intervenții chirurgicale pe prostată, ficat şi căile biliare; - afecțiuni maligne; - afecțiuni grave ale ficatului, rinichilor; - leucemie acută şi cronică; - anemii hipo- şi aplastice; - tuberculoză pulmonară; - anevrism acut al cordului - diabet zaharat.	- cu prudență se administrează în caz de suspiciune la afecțiuni maligne, pacienților cu tendință la hemoragii, în litiaza renală, în alcoolism cronic; - în timpul tratamentului cu heparină e necesar controlul coagulabilității sângelui; - heparina se diluiază numai cu soluție fiziologică; - în caz de perfuzie este recomandabil să se evite amestecul, în acelaşi flacon cu alte medicamente; - soluția pentru perfuzie nu trebuie să aibă un pH acid; - pacienților, cărora li se indică tratament profilactic cu heparină, cu 5 zile înaintea intervențiilor chirurgicale se suspendează administrarea anticoagulantelor orale şi a antiagregantelor pentru evitarea hemoragiilor în perioada operatorie şi postoperatorie; - e necesară prudență şi control medical strict în caz de administrare a heparinei la femeile însărcinate; - utilizarea anesteziei epidurale în timpul naşterii la aceste gravide este contraindicată.

REACȚIILE ADVERSE ALE HEPARINEI STANDARD NEFRACȚIONATE(HNF)

Reacția adeversă	*Manifestările reacției adverse*
1	**2**
Hemoragiile	**1. Risc major pentru HNF din care cauză necesită determinarea**: - timpului de coagulare înainte de fiecare administrare a heparinei; - monitorizarea simptoamelor precoce ale sindromului hemoragic (analiza urinei şi maselor fecale). **2. Cauzele posibile ale hemoragiilor:** - activitatea anti IIa; - inhibarea funcțiilor plachetare; - creşterea permeabilității vasculare; - dozele şi modul de administrare neadecvate; - particularitățile specifice ale pacientului; - terapia concomitentă cu antiagregante, anticoagulante indirecte, AINS, dextrani. **3. Hemoragii din:** - tubul digestiv; -ovare (corpul galben); - tractul urinar; - suprarenale; - spațiul retroperitoneal;
Trombocito-peniile	**A. Benignă, tranzitorie, moderată, reversibilă** - survine la a 2 – 4 zi; - dispare pe fondalul tratamentului; - cauzată de activarea şi agregarea plachetelor. **B. Tardivă, severă** - survine la 5 –15 zi de la inițierea tratamentului; - origine imună (anticorpi din clasa IgG şi M la heparină+FIV plachetar); - la HNF din pulmonii de bovine mai frecvent; - survine sindromul "trombusului alb" sau tromboza ce poate duce la embolii coronariene, renale, pulmonare etc. Din cauza tromboemboliilor poate surveni cu 1-2 zile înainte un sindrom algic abdominal sau spinal de tip ischemic; - din a 5-6 zi de la administrarea heparinei e necesar de a determina permanent numărul trombocitelor şi timpul de coagulare.
Fenomenul rebound	A. La administrarea i/v: - la întreruperea bruscă sau precoce a administrării i/v a HNF; - se manifestă prin restabilirea simptomelor maladiei; - creşte riscul complicațiilor tromboembolice prin majorarea potențialului protrombotic şi a sintezei de trombină; - se recomandă: de trecut la perfuzia i/v cu reducerea cu 50% a vitezei sau de trecut la administrarea s/c a HNF 12500 UI, iar peste 4 ore de repetat în aceeaşi doză, apoi - la intervale de 12 ore. B. După întreruperea administrării s/c: - se recomandă micşorarea treptată a dozelor şi majorarea timpului între doze pe fondalul anticoagulantelor indirecte.
Osteoporoza	• se poate manifesta după utilizarea îndelungată (peste 6 luni şi mai mult); • se poate exprima prin: - micşorarea masei corporale, - dureri lombare şi în coloana vertebrală, - predispoziție la fracturi; • este determinată de: - cuplarea Ca de către heparină şi acizii graşi formați de lipoproteinlipază, - activarea parathormonului; • HMMM mai rar provoacă osteoporoză, din care cauză sunt preferate în tratamentul şi profilaxia trombozei venoase periferice şi tromboemboliei pulmonare din cadrul: - sarcinii, - postmenopauzei, - la vârstnici.

1	2
Alte reacții adverse	Reacții de hipersensibilitate: - febră; - urticarie; - erupții cutanate; - astm bronşic; - mialgie,artralgie; - reacții anafilactice. Reacții locale: - dureri în locul injectării; - hematoame; - ulcerații. Dereglări digestive: - greață; - vomă; - anorexie; - diaree; - creşterea activității transaminazelor. Alopecie locală sau mai rar generalizată şi/sau înălbirea părului.

CRITERIILE DE EFICACITATE ŞI INOFENSIVITATE ALE TRATAMENTULUI CU ANTICOAGULANTE DIRECTE

Criteriile de eficacitate	***Criteriile de inofensivitate***
1. Tabloul clinic al maladiei. **2. Determinarea concentrației heparinei în sânge:** - sub 0,1 UA/ml – inhibă F.Xa fără să modifice timpul de coagulare; - 0,2 – 0,6 UA/ml – hipocoagulare mărind timpul de coagulare (timpul protrombinic) preîntâmpinând formarea trombusului; - 0,7-0,8 UA/ml – creşte timpul protrombinic; - 1 UA/ml posedă efect antitrombinic şi antiagregant. **3. Determinarea dozei individuale a heparinei.** **4. Particularitățile farmacodinamice şi farmacocinetice la pacient.** **5. Testele de laborator**: - pentru dozele terapeutice – timpul de coagulare, timpul tromboplastinic parțial activat, trombo-elastograma; - pentru dozele profilactice – coagulograma; - frecvența determinării testelor depinde de modul de administrare şi necesitate.	**1. Tabloul clinic.** **2. Determinarea concentrației heparinei în sânge.** **3. Parametrii de laborator.** **4. Reacțiile adverse:** - hemoragiile; - trombocitopenia; - osteoporoza; - reacțiile de hipersensibilitate; - reacțiile locale, - dereglările digestive; - alopecia şi/sau înălbirea părului; - diminuarea sintezei aldosteronului; - hiperlipidemie; - retrombozele sau fenomenul rebound.

CRITERIILE DE LABORATOR AL EFICACITĂȚII ANTICOAGULANTELOR DIRECTE

1.Timpul de coagulare (după Lee-Wait)	5 –10 min	crescut 2-3 ori
2. Timpul de protrombină (PT)	11 –14 sec	crescut 2-3 ori
3.Timpul de trombină (TT)	11 –18 sec	
4.Timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA)	22 –36 sec	crescut 1,5-2,5
5. Concentrația fibrinogenului		
6. Timpul tromboplastinic sau indicele protrombinic	1,8-4,0 g/l 50-70%	sub 1g/l 35%
7. Numărul trombocitelor	170000 –350000	sub 100000
8. Hemoglobina (Hb)		sub 2g%

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A HNF ŞI HMMM

parametrul	HNF	HMMM
1.Greutatea moleculară	2000 –40000 D	2000 – 8000 D
2. Prezența secvenței pentazaharidice	1/3	15 –25%
3. Prezența lanțurilor cu peste 18 unități zaharidice	majoritatea	<50%
4. Activitatea antiX : anti IIa	1 : 1	enoxaparina 4:1 nadroparina 3,5:1 dalteparina 2,2:1 reviparina 3,5:1 tinzaparina 1,9:1
5.Inactivarea F. Xa după adm. s/c	30%	100%
6. Biodisponibilitatea (s/c)	25 –30%	peste 90%
7. Durata efectului : i/v	2-8 ore	12 –24 ore
s/c	4 –12 ore	2 –4 ore
8. Efectul maxim: s/c	40 –60 min.	3 –6 ore
9. $T_{0,5}$ s/c	2 –4 ore	
10. Cuplarea cu proteinele, lipoproteinele etc.	mare	mică
11. Captarea de celulele endoteliale, reticuloendoteliale	intensă	mai intensă şi durabilă
12. Efectul anticoagulant	inconstant,imprevizibil	previzibil
13.Monitorizarea tratamentului	strictă	nu se cere

Particularitățile farmacodinamice şi farmacocinetice ale heparinelor cu masă moleculară mică (nadroparina calcică)

- masa moleculară 4000 – 5000 daltoni;
- biodisponibilitatea – 98% (la adm. s/c);
- concentrația maximă – peste 3 ore după administrare;
- timpul de înjumătățire - 3,5 ore;
- acțiunea Anti. F. Xa – 18 ore;
- acțiunea anticoagulantă: Nadroparina + AT. III (antitrombina III);
- inactivarea complexului: f.Xa-f.Va-Ca^{2}+ fosfolipide plachetare);
- <u>inactivarea factorului: Xa</u> – 4 (inactivează de 4 ori mai intens f. Xa);
  inactivarea factorului II a – 1
- ameliorează reologia şi diminuează vâscozitatea sângelui;
- 25% din lanțuri se leagă de antitrombina III;
- 75% din lanțuri inhibă factorul plachetar – 4 (antiheparina);
- inhibă radicalii liberi;
- influențează angiogeneza (dirijarea proceselor de proliferare, creştere şi migrare a endoteliocitelor şi miocitelor);
- nu este neutralizată de factorul plachetar-4;
- nu este neutralizată de protamină;
- nu provoacă trombocitopenie (pe care o poate induce heparina standard);
- nu influențează permeabilitatea vasculară;
- nu influențează indicii coagulogramei;
- risc minimal de complicații hemoragice;
- rar provoacă osteoporoză.

ANTAGONIŞTII DIRECŢI AI TROMBINEI

Hirudina şi analogii ei	***Preparatele semisintetice şi sintetice***
Hirudina - căpătată din Hirudo medicinalis; - formează un complex ireversibil cu trombina; - nu necesită prezența AT III; - nu este inactivată ca heparina de proteinele trombocitelor activate, vitronectină, fibronectină. **Bivalurudina** (hirulog) - inhibitor reversibil al trombinei libere şi cuplate cu trombusul; - efect pozitiv în profilaxia trombozelor venoase, cardiopatia ischemică, infarctul acut de miocard (în asociere cu streptokinaza); - efect similar sau mai bun ca a heparinei. **Lepirudina** - hirudină recombinată cu excepţia grupei sulfat la tirozina 63; - posedă un efect antitrombotic şi anticoagulant puternic; - posedă caracter liniar al efectului anticoagulant la administrarea i/v şi s/c (după TTPA); - este mai eficientă ca heparina în preîntâmpinarea trombozei dependente de trombocite după lezarea peretelui arterial; - reacționează direct cu trombina, formând un complex; - mai eficient înlătură sau preîntâmpină trombuşii reziduali. **Indicațiile** - Preponderent – profilaxia şi tratamentul trombozelor arteriale şi venoase; - preparate de elecție la pacienții cu trombocitopenie după heparină pentru continuarea tratamentului anticoagulant; - dozele recomandate: i/v bolus 0,1 mg/kg cu infuzie ulterioară 0,1 m/kg/oră; - s/c – 0,1 – 0,75 mg/kg. **Farmacocinetica** - după administrare s/c absorbția –85%; - Cmax –30-120 min; - $T_{0,5}$ – scurt; - efectul –24 ore.	**Efegatran** - inhibitor reversibil lent al centrului activ al trombinei; - raportul dintre efectul anticoagulant/riscul hemoragiilor = 16:1; - rezistent la acțiunea factorului trombocitar 4; - inhibă nivelul trombinei (după APTT) mai stabil decât după heparină, iar riscul hemoragiilor nu diferă; - nu s-au depistat priorități față de heparină în vederea frecvenței consecințelor nefavorabile ale maladiilor: a) recidivele anginei pectorale, infarctului de miocard; b) letalității; c) complicațiile angioplastice coronariene **Inhibitorii trombinei cu masă moleculară mică: (melagatran, ximelagatran)** – inhibă trombina liberă şi cea cuplată cu trombusul prin penetrarea în el; - nu necesită AT III; - nu provoacă complicații cauzate de inactivarea heparinei (F.IV trombocitar); - efect mai mic în trombozele venoase ca heparina deoarece exercită un efect mai mic asupra parametrilor coagulabilității. Indicațiile I. Tromboze arteriale în: infarct miocardic acut, ictus ischemic, angina pectorală instabilă, angioplastia coronariană. II. Trombozele venoase. III. CID. **Ximelagatran** - este promedicament care după absorbție în intestinul subțire se transformă în substanță activă - melagatran; - biodisponibilitatea – 18-24% şi nu depinde de doză; - alimentele nu reduc semnificativ biodisponibilitatea; - Cmax – 1,2-2,3 ore şi creşte liniar cu doza; - cuplarea cu proteinele - 80%la ximelagatran şi 20% la melagatran; - Vd – 2l/kg la ximelagatran şi 0,2 l/kg la melagatran; - $T_{0,5}$ – 2,6 – 4,8 ore ximelagatran, creşte la cei cu insuficiență renală; - transformarea în melagatran are loc fără participarea enzimelor citocromului P-450. Avantajele: - nu necesită control de laborator; - interacțiuni minime cu alte medicamente; - ameliorarea calității vieții şi, posibi,l și un a cost mai mic al tratamentului; - eficacitatea comparabilă cu HMMM şi warfarina - profilaxia trombozelor venoase; - frecvența hemoragiilor comparabilă cu a warfarinei şi HMMM; - mai eficace ca warfarina în profilaxia ictusului la bolnavii cu fibrilație atrială.

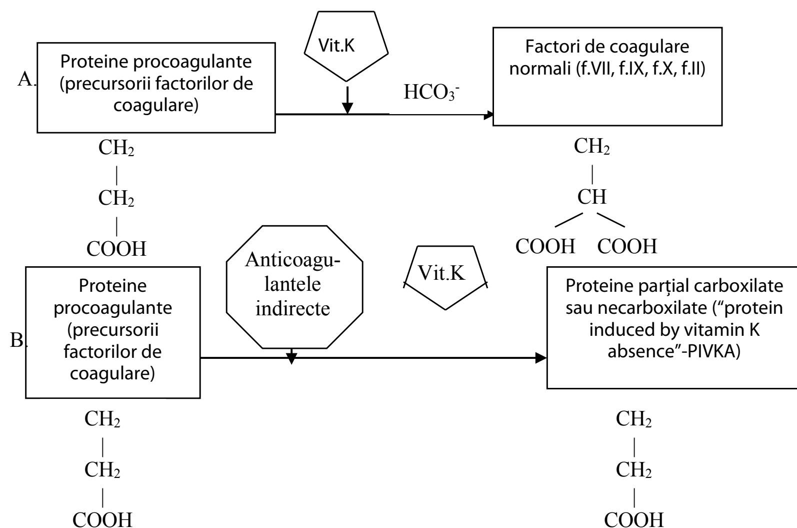
HEPARINOIZII

Parametrii	***Caracterizarea heparinoizilor***
Heparinoizii	- sunt derivați de sinteză ai heparinei, cu structură de mucopolizaharizi sulfatați; - manifestă efect anticoagulant, antiinflamator (local) sau hipolipidemiant.
Danaparoid sodic	- un heparinoid cu masă moleculară mică (5500-6000); - favorizează acțiunea antitrombinei III, inhibând factorul Xa şi mai puțin trombina; - este folosit pentru profilaxia trombozei venoase la bolnavii chirugicali; - se injectează subcutanat 75 U antifactor Xa de 2 ori/zi; - reacții adverse: sângerări (mai puțin decât pentru heparina standard), creşterea tranzitorie a enzimelor hepatice, trombocitopenie, reacții alergice.
Pentosan polisulfat de sodiu	- are proprietăți anticoagulante mai slabe decât heparina; - este folosit limitat pentru tratamentul bolii tromboembolice.
Sulodexid	- manifestă efect anticoagulant, fibrinolitic, hipolipidemiant şi angioprotector. **Efectul anticoagulant:** inhibă factorul Xa, reduce agregarea plachetară şi scade concentrația fibrinogenului din sânge **Efectul fibrinolitic**: creşte nivelul activatorului tisular al plasminogenului şi reduce concentrația inhibitorului plasminogenului în sânge. **Efectul hipolipidemiant:** stimulează activitatea lipoproteinlipazei şi catabolismul lipoproteinelor aterogene. **Efectul angioprotector:** inhibă proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare, favorizând restabilirea structurii şi funcției endoteliocitelor. **Indicații:** ateroscleroza arterelor periferice cu risc de tromboză, angiopatii diabetice, infarct miocardic acut. **Regimul de dozare:** de obicei se administrează intramuscular, inițial 600 LSU o dată pe zi, timp de 15-20 zile, apoi cu scop de întreținere 250 LSU oral de 2 ori pe zi, în perioada dintre mese, timp de 30-40 zile. În infarctul miocardic acut se indică 600 LSU intramuscular o dată pe zi, începând cu ziua 7-10 postinfarctică, timp de o lună, apoi 500 LSU oral de 2 ori/zi timp de 12 luni şi mai mult. **Efecte adverse:** dureri în regiunea epigastrică, grețuri, vomă, erupții cutanate, dureri şi hematoame în regiunea injectării. **Contraindicații** : diateze hemoragice, stări de hipocoagulabilitate.

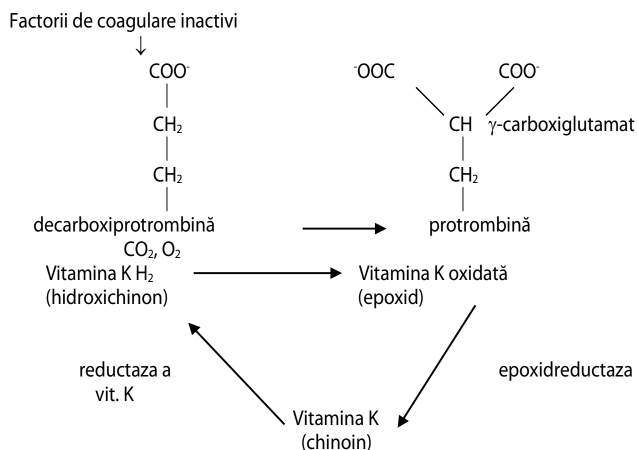
PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ŞI DE DOZARE A ANTICOAGULANTELOR INDIRECTE

Preparatul	***Latența***	***Durata acțiunii***	***Dozarea***
Acenocumarol	24-36 ore	48-72 ore	4 mg în 2 prize – primele 2 zile, doza de întreținere 1-2mg/zi.
Biscumacetat de etil	18-24 ore	36-48 ore	0,6-1,2g – I zi, 0,3-0,6g – II zi, 0,3-0,45g / zi – doza de întreținere.
Warfarina	37-60 ore	5-7 zile	10-15mg/zi-primele zile, 2-15mg/zi – doza de întreținere.
Feprocumona	48-72 ore	8-10 zile	15-21mg – I zi, 9-12mg – II zi, 0,5-4,5mg/zi – doza de întreținere.
Difenadiona	36-72 ore	20 zile	20-30mg – I zi, 10-15mg – II zi, 2,5-5mg/zi – doza de întreținere.

MECANISMUL DE ACȚIUNE A ANTICOAGULANTELOR INDIRECTE



A. Gama-carboxilarea proteinelor procoagulante catalizată de o carboxilază dependentă de vitamina K cu formarea gama-carboxiglutamaților capabili să îndeplinească rolul de factori ai coagulării (protrombina, factorii VII, IX, X, proteinele C şi S).
B. Anticoagulantele orale, datorită analogiei structurale cu vitamina K, blochează gama-carboxilarea resturilor de acid glutamic al proteinelor procoagulante cu sintetizarea unor substanțe ("protein induced by vitamin K absence") biologic neactive, care nu sunt funcționale în procesul coagulării.



ANTICOAGULANTELE INDIRECTE

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Clasificarea după durata acțiunii	1. De durată scurtă: acenocumarol, biscumacetat de etil, fenindiona - latența efectului - 12-48 ore; - durata menținerii efectului - 36 –72 ore; - perioada de înjumătățire - 2 – 11 ore. 2. De durată medie : omefina - latența efectului - 48 - 72 ore; - durata menținerii efectului - 48 –96 ore; - perioada de înjumătățire - 8 – 12 ore. 3. De durată lungă : warfarina, fepromarona, feprocumona, difenadiona - latența efectului - 48-96 ore; - durata menținerii efectului - 120 –480 ore; - perioada de înjumătățire - 14 – 47 ore.
Indicațiile	- tratamentul trombozei venoase profunde, tromboflebitelor; - profilaxia tromboemboliilor în trombozele venoase profunde; - profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu fibrilație atrială; - profilaxia tromboemboliilor la pacienții cu valvulopatii şi valvule - protetice; - angina pectorală instabilă; - infarctul acut de miocard; - dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictusul ischemic; - ateroscleroza vaselor periferice (membrelor inferioare); - perioada postoperatorie (chirurgie, ginecologie, ortopedie etc.).
Principiile de dozare	**A. Dozarea anticoagulantelor** I. **Doze de atac timp de 2-3 tile urmate de dozele de întreținere** - acenocumarol – 4 mg 2 ori/zi 2 zile, apoi 1-2 mg/zi; - warfarina – 10-15 mg/zi primele 2 zile , apoi 2-15 mg/zi; - fenindiona – 300 mg I-zi, 200 mg-II zi, apoi 20-200 mg/zi. II. **Inițial cu doze de întreținere** **B. Durata tratamentului** - nu mai puțin de 3-6 săptămîni, până la 3-12 luni. **C. Suspendarea tratamentului** **I. Treptată** – timp de 10-14 zile prin micşorarea treptată a dozei şi majorarea intervalului între ele (odată pe zi sau peste o zi), cu utilizarea ulterioară timp de 7-10 zile a antiagregantelor (mai acceptabilă pentru anticoagulantele de scurtă durată) **II. Bruscă** – îndeosebi pentru anticoagulantele cu durată lungă.
Contraindicațiile, reacțiile adverse şi farmacocinetica anticoagulantelor indirecte	
Contraindi-cațiile	A. Absolute - hemoragii; - graviditatea; - intervenții oftalmologice şi neurologice; - lactația; - afecțiuni cu grad înalt de hemoragii; - perioada postpartum cu IT <35%; - ulcer gastric sau duodenal în acutizare; - insuficiența renală gravă ; - insuficiența hepatică gravă; - dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic. B. Relative sau precauții - intervenții chirurgicale; - extracții dentare; - puncții seroase; - injecții i/m; - imposibilitatea controlului după coagulabilitatea sângelui; - asocieri cu medicamente ce: a) măresc efectul lor (salicilații, sulfamidele, metronidazolul, tetraciclinele, analgezicele opioide, izoniazida, eritromicina, AINS, omeprazolul, acidul etacrinic, amiodarona) b) micşorează efectul lor (antiacidele, rifampicina, colestiramina, barbituricele, grizeofulvina, carbamazepina, sucralfatul, neurolepticele, glicozidele cardiace, diureticele, tranchilizantele, glucocorticoizii, anticoncepționalele orale, antihistaminicele etc.)

1	2
Reacțiile adverse	a) micro- şi macrohematurie; b) hemoragii (gingivale, nazale etc.); c) hematome şi alte manifestări ale diatezei hemoragice; d) necroze ale țesuturilor moi (gluteusului, glandelor mamare, obrajilor etc.); e) mai sunt posibile: - dereglări dispeptice; - reacții alergice; - leucopenie; - alopecie; - teratogenitate (malformații); - retromboze; - hepatotoxicitate; - nefrotoxicitate.
Farmacocinetica	a) absorbție bună din tubul digestiv (80-90%); b) concentrația în sânge variază , fiind dependentă de: - dietă; - maladii concomitente; - dereglările funcțiilor hepatice şi renale; - utilizarea concomitentă a altor medicamente ce influențează absorbția, distribuția, metabolismul şi eliminarea; c) cuplare intensă cu proteinele plasmatice (90-99%) ce cauzează multiple interacțiuni medicamentoase; d) penetrează prin placentă şi epiteliul glandelor mamare; e) metabolizarea în ficat prin oxidare şi reducere cu participarea enzimelor microzomiale; f) metaboliții se elimină prin bilă în intestin de unde se absorb şi se elimină prin urină şi parțial prin scaun.
Criteriile de inofensivitate la utilizarea anticoagulantelor indirecte	**Controlul după hemoragii** - microhematuria (5 eritrocite în câmpul de vedere) – determinată odată în 2-3 zile; - macrohematuria (75 eritrocite în câmpul de vedere) 2. **Toleranța la heparină.** 3. **Timpul de recalcificare.** 4. **Timpul de protrombină** (care corelează cu ISI – International Sensitivity Index) ISI — TPT (sec) 1,0-1,5 — 13-17 1,7-2,1 — 11-14 2,4-2,8 — 11-13. **5. Indicele protrombinic** (IPT – N –70-120%) - limitele optimale în tratament cu anticoagulante indirecte – 40-60%. **6. TTPA** – în tratamentul cu anticoagulante indirecte e necesar pentru determinarea dozei preparatului (optimal vor fi cifrele 1,5-2,5) sau în cel concomitent cu heparina. **7. INI (International Normalizated Index)** . Valorile INI recomandate: - 2,0-3,0 – tratamentul şi profilaxia trombozei venoase, tromboemboliei arterei pulmonare; infarctului acut de miocard; valvulopatiilor; fibrilației atriale, emboliilor sistemice repetate; - 2,5-3,5 –în valvule mecanice protetice. **8. Controlul după reacțiile adverse** **a)** necroze ale țesuturilor moi (gluteusului, glandelor mamare, obrajilor, penisului) - survin la 4-10 zi, mai frecvent la femei; - cauzate de micşorarea proteinelor anticoagulante C şi S ($T_{0,5}$ 6-7 ore); b) nefrotoxicitate (albuminurie, edeme masive); c) hepatotoxicitate (creşterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei).

FIBRINOLITICELE

Parametrii	*Caracterizarea fibrinoliticelor*
Clasificarea	**A. cu acțiune directă** - fibrinolizina; - tripsina. **B. cu acțiune indirectă** - streptokinaza; - streptodekaza; - anistreplaza; - t-AP (alteplaza); - rt-AP (aktilize, reteplaza); - urokinaza; - prourokinaza; - nasaruplaza; - lanoteplaza; - tenekteplaza; - stafilokinaza.
Indicațiile	- tratamentul infarctului acut de miocard; - angina pectorală instabilă cu tromboză subtotală; - tromboembolia acută a arterei pulmonare; - tromboza venelor profunde; - tromboembolia vaselor periferice; - trombi pe valvulele artificiale, protetice ale cordului; - restabilirea permeabilității cateterelor trombate.
Principiile de utilizare	- se indică cât mai precoce, după apariția primelor simptoame ale trombozei; - pot fi asociate cu antiagregantele şi anticoagulantele; - administrarea preventivă a heparinei e necesară la utilizarea urokinazei şi t-AP; - la selectarea preparatului trebuie luate în considerație atât efectul litic, cât şi RA; - rezistența la fibrinolitice – la 10-15% bolnavi cu tromboze arteriale; - în 5-20% cazuri se poate instala retromboza şi ocluzia; - dacă în precedentele 3-6 luni pacienții au primit streptokinază sau anistreplază se prescrie t-AP pentru evitarea şocului anafilactic; - streptokinaza şi t-AP activează trombocitele, din care considerente se recomandă – acid acetilsalicilic 160 mg/zi înainte sau îndată după tromboliză, timp îndelungat; - pentru profilaxia retrombozei se poate recurge la: a) utilizarea heparinei după tromboliză, i/v bolus 100 UI/kg, cu perfuzie ulterioară câte 1000 UI/oră, timp de 5 zile (TTPA peste 2,5), cu doze mici 75-80 mg/zi, acid acetilsalicilic; b) administrarea precoce i/v bolus 20000 UI heparină, apoi s/c peste 9 ore 12500UI. La externarea pacientului – acid acetilsalicilic 160-325 mg/zi; c) actualmente se recomandă metode mai noi: i/v abciximab; inhibitorii TrA_2; derivații prostaciclinei; lepirudina etc.
Reacțiile adverse	- hemoragii intracraniene; - hemoragii sistemice; - dereglări imunologice; - hipotensiune arterială; - rupturi ale miocardului; - alte RA: aritmii reperfuzionale bradicardie, bronhospasm, polineuropatie, cefalee, greață, vomă, erupții cutanate, dureri spinale.

REACȚIILE ADVERSE ALE FIBRINOLITICELOR

Reacţiile adverse	*Particularităţile reacţiilor adverse*
Hemoragii intracraniene (0,2 - 1%)	**A. risc foarte mare (contraindicații absolute)** - tumoare diagnosticată; - timp de 6 luni după ictus; - înaintea intervențiilor chirurgicale; - timp de 1 lună după TCC. **B. risc considerabil (contraindicații relative)** - hipertensiune arterială înaltă; - ictus hemoragic în anamneză; - dereglări dinamice ale circulației cerebrale. **C. risc mare (efectul scontat depăşeşte riscul)** - vârstnici; - femei; - hipertensiune arterială în anamneză; - persoanele cu masă corporală mică.
Hemoragii sistemice	**Utilizarea fibrinoliticelor prezintă:** **I. risc foarte mare (absolut contraindicate):** - intervenții chirurgicale, traume masive sau biopsii de organe în precedentele 6 săptămâni; - hemoragii gastrointestinale sau urogenitale în ultimele 6 luni; - diateză hemoragică manifestă în anamneză; II**. risc considerabil (relativ contraindicate):** - puncția vaselor ce nu pot fi supuse compresiei; - reanimare de durată (peste 10 min.) în dereglări ale cordului, pulmonilor; III**. risc prezent, dar efectul scontat depăşeşte riscul:** - retinopatie diabetică; - vârstnici; - femei; - naştere; - persoane cu masă corporală mică; - reanimarea cordului şi respirației mai puțin de 10 min.
Dereglări imunologice	**De regulă apar la utilizarea streptokinazei şi anistreplazei şi pot fi de 2 tipuri:** A. Anafilactice (în 0,2% cazuri): - administrarea profilactică a steroizilor nu este eficientă. B. Sub formă de: - febră, - artralgii, - vasculite, - insuficiență renală, - manifestări interstițiale în pulmoni.
Hipotensiune arterială	- hipotensiune tranzitorie (sub 90 mm Hg), deseori cauzată de viteza mare de infuzie a streptokinazei şi anistreplazei; - hipotensiune arterială marcată (circa 5% cazuri) ce necesită administrare de vasoconstrictoare.
Rupturi de miocard	- cauzate de maladie; - cauzate de sindromul de reperfuzie; - mai rare la utilizarea fibrinoliticelor în primele 2 ore; - mai frecvente la utilizarea fibrinoliticelor peste 12 ore.

STREPTOKINAZA

Particularitățile de utilizare

1. Selectivitate mică pentru fibrină şi trombi
2. Acțiune proteolitică plasmatică marcată
3. În infarctul miocardic acut:
- asocierea cu acidul acetilsalicilic contribuie semnificativ la menținerea recanalizării;
- avantajele asocierii cu heparina sunt minore;
- asocierea cu anticoagulantele indirecte este probabil mai avantajoasă;
- rezultate optimale şi beneficiu/risc cel mai favorabil la pacienții cu supradenivelarea ST sau bloc de ramură, hipotensiune arterială, tahicardie, insuficiență cardiacă, şoc cardiogen;
- nu este oportună la bolnavii cu IMA când ECG este normală şi care prezintă riscuri mai mici.

4. În tromboembolia arterei pulmonare :
- eficacitate mai mare la administrarea până la 48 ore de la apariția simptoamelor;
- rezultate mai bune în embolia masivă şi submasivă ce se suprapune pe unele maladii cardiopulmonare cauzate de decompensare hemodinamică;
- beneficii superioare celor prin heparină referitor la reperfuzia arterei pulmonare şi la scăderea presiunii în artera pulmonară.

5. În tromboza venoasă profundă:
- este superioară heparinei (53% contra 6%);
- rezultate optime la inițierea tratamentului în decurs de 7 zile de la debut;
- tromboliticul urmat de heparină este mai avantajos ca heparina singură;
- tromboliza ca metodă de rutină în tromboza acută cu obstruarea vaselor proximale;
- uneori tromboliza poate fi utilă când trombusul venos este localizat în: vena cavă inferioară, vena portală, vena renală, venele subclaviculare, venele intracraniene.

6**. Ocluziile tromboembolice ale vaselor periferice:**
- se indică în trombuşi mari extensivi sau emboli în arterele proximale mari cu ischemie avansată.
- tromboliza e mai eficientă dacă se inițiază în primele 24 ore;
- rezultate mai superioare în situațiile acute;
- e preferat de administrat i/a local sau în perfuzie i/v sistemică.

7.Efectul trombolitic:
- se menține câteva ore (până la 12-24 ore) după terminarea perfuziei;
- micşorarea fibrinogenului se menține 24-36 ore;
- contribuie la micşorarea vâscozității şi agregării eritrocitelor;
- la administrarea i/v se micşorează PA, RVP şi respectiv postsarcina.

Controlul tratamentului

1. Înaintea administrării strptokinazei e necesar de determinat:
- timpul de trombină (TT);
- timpul de protrombină (TPT);
- timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA);
- nivelul fibrinogenului;
- numărul trombocitelor.

2. Confirmarea efectului fibrinolitic se apreciază prin:
- micşorarea nivelului fibrinogenului şi plasminogenului;
- creşterea produselor degradării fibrinei şi fibrinogenului;
- acestea pot fi confirmate prin determinarea peste 4 ore a TT, TPT, TTPA, fibrinogenului.

3.. La administrarea de scurtă durată (0,5-3 ore) nu e necesară monitorizarea TT.

4. La utilizarea de durată e obligator de determinat TT înainte şi la 4-5 ore după:
- dacă TT este de 1,5 – 5 ori mai mare (activitate adecvată a sistemului fibrinolitic) examenul de laborator se repetă la fiecare 12 ore pe tot parcursul tratamentului;
- dacă TT nu este prelungit, dizolvarea trombusului e improbabilă şi trebuie o altă alternativă de tratament;
- dacă TT este de 5 ori mai mare atunci:
  a) se întrerupe administrarea streptokinazei şi TT se determină peste 2 – 3 ore;
  b) dacă TT a ajuns la limitele terapeutice se reia tratamentul cu ½ din doză.
  - dacă peste 4 – 5 ore TT se situează subterapeutic (sub 1,5) se poate reduce doza streptokinazei deoarece excesul de preparat complexează tot plasminogenul şi nu mai este plasminogen disponibil să treacă în plasmină.

5. În timpul tratamentului cu streptokinază nu se fac puncții venoase nejustificate şi injecții i/m.

ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

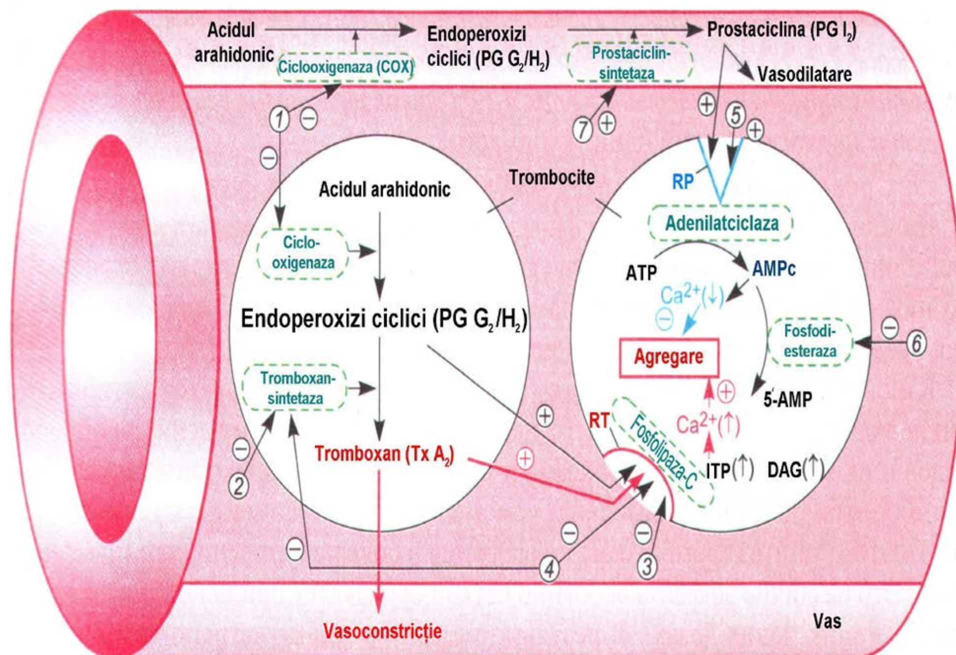
medicamente capabile să inhibe agregarea plachetară şi alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar ("alb") în stadiile inițiale

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTIAGREGANTELOR

Preparatul	*Mecanismul de acțiune*
1	**2**
I. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic, respectiv şi sistemului tromboxanului	
A. Inhibitorii ciclooxigenazei	
Acid acetilsalicilic	- la doze mici (75-100mg/zi) inactivează ireversibil ciclooxigenaza plachetară → se blochează sinteza prostaglandinelor agregante → ↓formării tromboxanului A_2 şi agregației plachetelor.
Antiinflamatoarele nesteroidiene (diclofenac, indometacină)	- inactivează (la doze echivalente cu cele antiinflamatoare) reversibil ciclooxigenaza plachetară → se blochează sinteza prostaglandinelor agregante → ↓ formării tromboxanului A_2 şi agregației plachetelor.
Nitroaspirina	- preparat care în organism se scindează în NO şi acid acetilsalicilic; - ↓agregării trombocitelor este determinată de 2 mecanisme de acțiune: inhibarea ciclooxigenazei (ce duce la micşorarea biosintezei tromboxanului) şi producția de NO.
Sulfinpirazona	- inhibă reversibil şi de scurtă durată ciclooxigenaza plachetară →↓ sinteza tromboxanilor →↓ agregarea plachetară; - la utilizarea de durată se formează sulfiți → inhibitori puternici şi de durată ai ciclooxigenazei → efect mai durabil (până la 72 ore)
B. Inhibitorii tromboxansintetazei	
Indobufen	- inhibă mai selectiv tromboxansintetaza → ↓ selectiv formarea TXA_2 →↓ agregarea trombocitelor şi împiedică consecutiv eliberarea de ADP, serotonină şi alți metaboliți activi din plachete; - parțial inhibă ciclooxigenaza.
Dazoxiben	- inhibă selectiv tromboxansintetaza → ↓ sinteza TXA_2.
Ridogrel	Are un mecanism de acțiune mixt.: - inhibă selectiv tromboxansintetaza → ↓ sinteza TXA_2 (mecanism de bază) - blochează receptorii TXA_2 → ↓ interacțiunea TXA_2 → ↓ agregarea trombocitelor
II. Preparatele ce cresc concentrația şi durata de acțiune a AMPc	
A. Activatorii adenilatciclazei	
Prostaciclina şi analogii ei	- stimulează receptorii prostaciclinici şi adenilatciclaza cuplată cu ei → ↑ conținutul de AMP_c în trombocite şi peretele vascular → ↓ conținutul intacelular de Ca^{2+} → ↓ agregarea plachetară.
B. Inhibitorii fosfodiesterazei	
Dipiridamol	- inhibă fosfodiesteraza trombocitelor →↓ inactivarea AMPc →↑ acumularea de AMPc → ↓ conținutul intacelular de Ca^{2+} şi trecerea endoperoxizilor ciclici în TxA_2 → agregarea plachetară; - inhibă activitatea adenozindezaminazei →↓ inactivarea adenozinei →↑ conținutul de adenozină → antagonist al ADP, inductor al agregării →↓ agregarea plachetară - ↓ captarea adenozinei de către trombocite.
Pentoxifillina **Xantinol nicotinat** **Vinpocetina**	- inhibă fosfodiesteraza, cu mărirea cantității de AMPc în celulele musculaturii netede a vaselor, în diferite țesuturi şi organe, în plachete şi eritrocite; - inhibă fosfodiesteraza trombocitelor → ↓ inactivarea AMPc → ↑ acumularea de AMPc → ↓ conținutul intacelular de Ca^{2+} şi trecerea endoperoxizilor ciclici în TxA_2→ ↓ agregarea plachetară; - blochează captarea adenozinei de eritrocite → ↑ elasticității şi deformării lor → favorizează trecerea acestora prin capilare cu oxigenarea mai adecvată a țesuturilor.

1	2
III.Preparatele ce blochează receptorii tromboxanului A_2	
Dextranii	- blochează receptorii TxA2 → împiedică interacțiunea TxA_2 cu receptorii săi →↓ agregarea plachetară; - ↑ sarcina negativă a trombocitelor → ↓ adeziunii şi agregării plachetare; - ameliorează microcirculația şi împiedică staza → ↓ agregarea plachetară şi hipercoagulabilitatea sângelui.
Sultroban **Daltroban**	- blochează selectiv receptorii TxA_2 şi PG X_2 şi H_2 → împiedică interacțiunea TxA_2 cu receptorii săi → ↓ agregarea plachetară şi vasospasmul indus de TxA_2 şi PG H_2. - sultrobanul acționează ca antagonist competitiv cu receptorii TxA_2; - daltrobanul blochează necompetitv receptorii TxA_2
III. Preparatele ce blochează receptorii ADP şi inhibă expunerea receptorilor membranari GP IIb / IIIa.	
Ticlopidina, **Clopidogrel**	- blochează receptorii plachetari purinici P2y → împiedică legarea ADP (adenozindifosfat) de receptorii → inhibarea activării trombocitelor şi a expunerii receptorilor GP IIb/IIIa şi fixarea fibrinogenului de aceşti receptori → preîntâmpină cuplarea trombocitelor cu fibrinogenul, ultima etapă a agregării plachetare; - blocarea receptorilor pentru ADP →inhibarea fosfolipazei C şi ↓ Ca în trombocite.
V. Antagoniştii receptorilor glicoproteici GP IIb/IIIa	
Abciximab	- blochează o parte considerabilă a receptorilor GPIIb/IIIa → împiedică fixarea fibrinogenului cu receptorii GPIIb/IIIa → preîntâmpină cuplarea trombocitelor cu fibrinogenul, ultima etapă a agregării plachetare; - blochează receptorii vitronectinei →↓ migrarea celulelor endoteliale şi musculaturii netede →↓ procesele de restenozare a arterelor afectate; - blochează receptorii Mas-1 de pe neutrofile şi monocite →↓ procesele inflamatoare în peretele vascular →↓ procesele de restenozare a arterelor afectate.
Eptifibatida **(Integrelin)**	- datorită similarității structurale cu sediul activ al fibrinogenului de tip RGD (arginină-glicină-aspartat) blochează cu o selectivitate înaltă legala fibrinogenului de receptorii GPIIb/IIIa plachetari → preîntâmpină cuplarea trombocitelor cu fibrinogemnul, ultima etapă a agregării plachetare.
Tirofiban **Lamifiban** **Xemilofiban;** **Fradafiban;** **Orbofibran**	- blocant nepeptidic al receptorilor GPIIb/IIIa plachetari → blochează cu o selectivitate înaltă legarea fibrinogenului sau factorului Wilebrand de receptorii GPIIb/IIIa plachetari → preîntâmpină cuplarea trombocitelor cu fibrinogenul, ultima etapă a agregării plachetare.
Sibrafiban	- promedicament → metabolit activ care selectiv şi reversibil blochează legarea fibrinogenului de receptorii GPIIb/IIIa plachetari → preîntâmpină cuplarea trombocitelor cu fibrinogenul, ultima etapă a agregării plachetare.
VI. Preparatele ce stimulează sinteza prostaciclinei I_2	
Pentoxifilina	- stimulează în doze mici sinteza de endoteliul vascular a PG I_2 → ↓ agregării şi adeziunii trombocitelor.
Inhibitorii tromboxabsin-tetazei	- prin inhibarea tromboxansintetazei → ↓ sinteza TxA_2 → ↑ conținutul PG I_2 → ↓ agregării şi adeziunii trombocitelor.

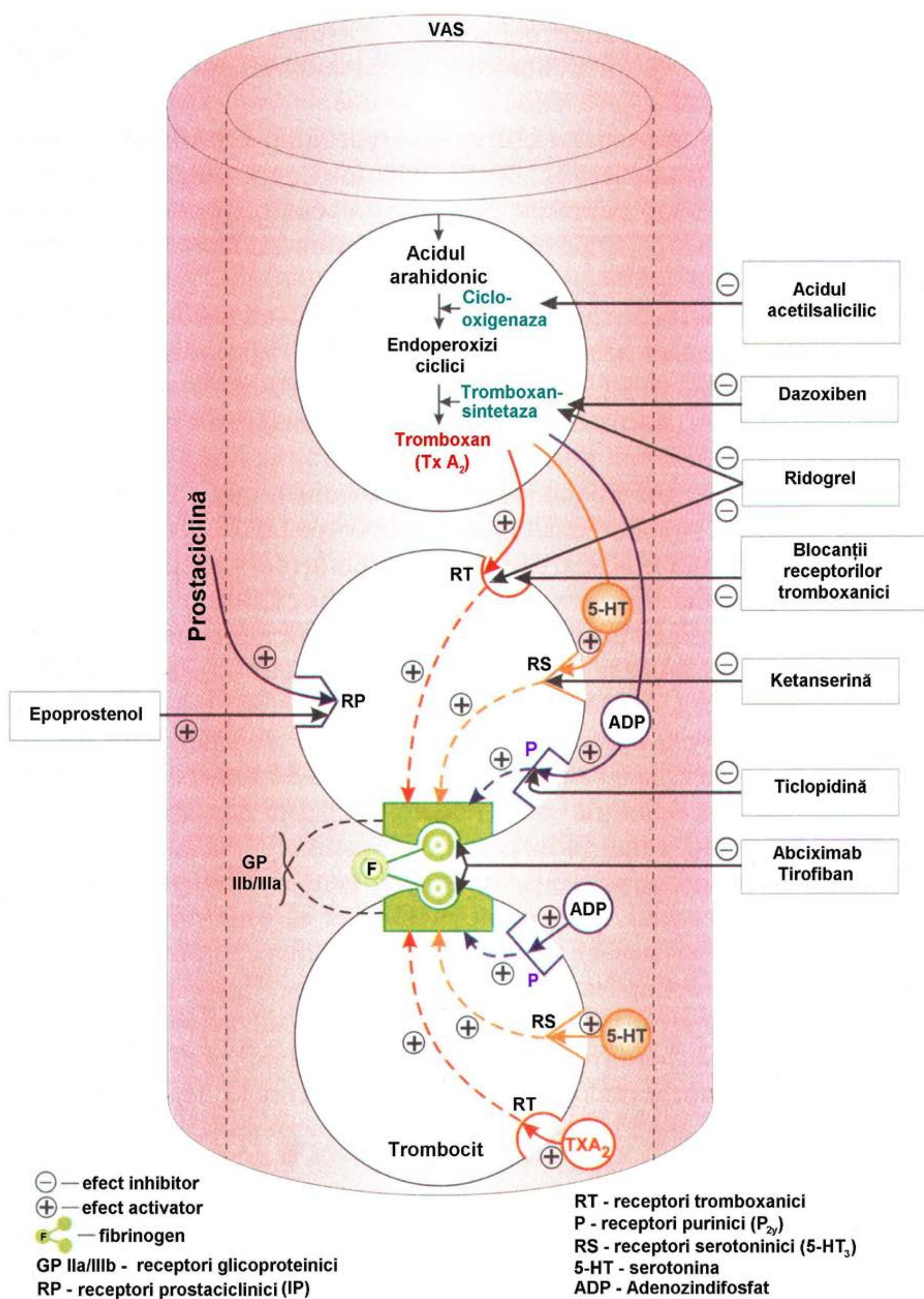
MECANISMUL DE ACȚIUNE A PROSTACICLINEI ŞI TROMBOXANULUI ŞI DIRECȚIA DE BAZĂ DE ACȚIUNE A ANTIAGREGANTELOR
(după D.A.Harchevici)



RP – receptor prostanoid (prostaciclinic)
RT – receptor prostanoid (tromboxanic)
ITP – inozitol-1,4,5-trifosfat
DAG - diacilglicerol

1 – inhibarea ciclooxigenazei (ac. acetilsalicilic); 2 – inhibarea tromboxansintetazei (dazoxiben); 3 – blocarea receptorilor tromboxanici (daltroban); 4 – blocarea receptorilor tromboxanici + inhibarea tromboxansintetazei (ridrogrel); 5 - stimularea receptorilor prostaciclinici (RP); 6 – inhibarea fosfodiesterazei (dipiridamol); 7 – activarea prostaciclinsintetazei.

LOCALIZAREA ACȚIUNII ANTIAGREGANTELOR
(după D.A.Harchevici).



INDICAȚIILE ŞI CONTRAINDICAȚIILE ANTIAGREGANTELOR

Indicațiile	*Contraindicațiile*
I. Profilaxia primară şi secundară a dereglărilor circulației cerebrale: - dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale; - ictus ischemic incipient; - ictus ischemic manifest; - ateroscleroza vaselor cerebrale. **II. Profilaxia primară şi secundară a dereglărilor circulației coronariene:** - infarctul acut de miocard; - angina pectorală instabilă şi stabilă; - recidivele infarctului miocardic. **III. Profilaxia primară şi secundară a dereglărilor circulației periferice:** - endarterita obliterantă; - ateroscleroza, fumatul, hipertensiunea arterială - angiopatia diabetică. **IV. Profilaxia trombozelor şi emboliilor la pacienții:** - cu valvule protetice, şunt aorto-coronarian, anastomoze arterio-venoase; - cu tromboflebite, varice, ulcere trofice; - în perioada postoperatorie, imobilizare, hemodializă, circulație extracorporală.	**A. Generale:** - ulcer gastric şi duodenal, gastrite în acutizare sau anamneză; - diateze hemoragice; - graviditatea, lactația; - hemoragii; - reacții alergice la preparat; - afecțiuni grave ale ficatului şi rinichilor. **B. Specifice:** - astm bronşic şi alte reacții alergice grave, hemofilia (ac.acetilsalicilic); - urolitiază şi nefropatie în gută (sulfinpirazona); - insuficiența cardiacă, edem pulmonar, infarct miocardic în ultimele 6 luni, maladii obstructive cronice ale pulmonilor (analogii PGI_2); - ictus hemoragic în faza acută sau subacută, - dereglări ale hemopoiezei în anamneză (ticlopidina, clopidogrel); - tromocitopenii, tumori cerebrale, HTA necontrolată (blocantele GP IIb/IIIa).

TRIFLUZALUL CA ANTIAGREGANT

Parametrii farmacologici	- inhibă agregarea trombocitelor *in vitro* şi *in vivo;* - inhibă formarea TxA_2 ca rezultat al blocării selective şi ireversibile a ciclooxigenazei trombocitelor; - în doze terapeutice nu influențează sinteza PG de endoteliul vascular; - inhibă fosfodiesteraza cu creşterea AMPc în trombocite; - stimulează eliberarea de NO şi inhibă producerea superoxid anionului de neutrofile; - metabolitul său inhibă mai vădit fosfodiesteraza cu un efect antitrombotic mai mare; - rar provoacă hemoragii în comparație cu ac. acetilsalicilic şi poate fi folosit înainte de intervenții chirurgicale; - se indică ca antiagregant la pacienții cu cardiopatie ischemică; - se prescrie câte 600-900 mg/zi; - după administrarea internă se metabolizează rapid, nu cumulează; - concentrația staționară se realizează peste 4-5 zile; - se livrează în comprimate a 600 mg.

SULFINPIRAZONA CA ANTIAGREGANT

Indicațiile şi regimul de dozare	- pacienții cu infarct miocardic; - eficacitatea în accidentele vasculare cerebrale este discutabilă; - se administrează oral, câte 200 mg de 4 ori/zi (la mese sau cu lapte).
Contra-indicațiile	- ulcer gastric sau duodenal; - boli parenchimatoase renale sau hepatice grave; - hipersensibilitatea la medicament şi compuşii înrudiți, cu nucleu pirazolic (aminofenazonă, fenilbutazonă etc.); - litiaza uratică şi nefropatia gutoasă; - este necesară prudență la asocierea cu alte antiagregante plachetare şi cu anticoagulantele.
Reacțiile adverse	- intoleranță gastrică relativ frecventă; - sângerări gastrointestinale; - exanteme cutanate; - mai rar – anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză. În general, este mai greu suportat decât acidul acetilsalicilic, iar eficacitatea este mai slabă.

ACIDUL ACETILSALICILIC CA ANTIAGREGANT

Parametrii	*Caracterizarea acidului acetilsalicilic*
Efectul antiagregant	- inhibă agregarea cauzată de colagen, ADP, trombină, epinefrină şi serotonină. - ciclooxigenaza trombocitelor e mai sensibilă la acidul acetilsalicilic decât a endoteliului; - inhibarea preponderentă a ciclooxigenazei trombocitare se constată la dozele mici de acid acetilsalicilic (75-325 mg/zi) cu ↓ nivelului TxA_2; - efectul antiagregant maxim s-ar obține la inhibarea formării a circa 95-99% TxA_2; - ↓ nivelului TxA_2 (prin metabolitul său TxB_2) se constată deja peste 5 min. cu un maxim peste 30-60 min., cu un efect stabil timp de 24 ore; - activitatea ciclooxigenazei trombocitare nu se restabileşte pe parcursul a 72 ore şi se menține 7-10 zile pe durata vieții trombocitului; - în fiecare zi în circulație revin câte 10% plachete noi, adică TxA_2 rămâne total inhibat pe parcursul a trei zile; - la doze peste 300 mg/zi de acid acetilsalicilic (500-1500mg/zi) se inhibă şi ciclooxigenaza endoteliului vascular → ↓ sinteza PGI_2 de endoteliu ce posedă acțiune vasodilatatoare şi antiagregantă → efect agregant; - ciclooxigenaza endoteliului se blochează reversibil cu restabilirea activității peste 36 ore;
Alte efecte antitrombotice	- ↑ activitatea fibrinolitică; - ↓ concentrația în sânge a factorilor coagulării dependenți de vitamina K – II,VII, IX şi X.
Indicațiile	- profilaxia infarctului miocardic la pacienții cu angină pectorală instabilă; - profilaxia secundară a infarctului miocardic la pacienții cu infarct miocardic vechi; - profilaxia tromboemboliilor la pacienții după protezarea valvulelor cardiace; - profilaxia tromboemboliilor cerebrale şi recidivelor lor la pacienții cu fibrilație atrială cronică; - profilaxia tromboemboliilor la bolnavii cu ischemii cerebrale tranzitorii; - reducerea riscului trombozelor şi/sau reocluziei şuntului venos după şuntarea aortocoronariană sau plastia vaselor periferice; - profilaxia tromboemboliilor în afecțiunile vaselor periferice; - suspecție la infarct sau infarct acut de miocard.
Regimul de dozare	- dozele recomandate de acid acetilsalicilic ca antiagregant sunt 75-300 mg/zi, care pot varia în dependență de situația clinică; - pentru profilaxia infarctului miocardic (angina pectorală instabilă, infarct miocardic vechi), se recomandă doze de la 40 la 325 mg/zi (mai frecvent 160 mg/zi); - în infarctul miocardic acut se recomandă administrarea imediat după apariția simptoamelor a unei doze de 160 mg, mestecat sau sub formă efervescentă, apoi câte 160 mg zilnic, de preferință într-o formă enterosolubilă, timp de câțiva ani sau indefinit; - în scop profilactic, sunt eficiente doze mici de 75 mg/zi, mai ales pentru prevenirea ictusului la pacienți cu fibrilație atrială, pentru profilaxia trombozei în afecțiunile vaselor periferice, pentru profilaxia trombozei pe materiale protetice.
Contraindicațiile	- hipersensibilitatea la acid acetilsalicilic; - hemoragii gastrointestinale sau ulcer peptic în anamneză; - alte situații cu pericol de hemoragii gastrointestinale sau urogenitale; - hemofilia; - hipoprotrombinemia; - insuficiența renală gravă; - afecțiuni hepatice grave; - adem angioneurotic în anamneză; - astm bronşic; - reacții alergice grave la alte antiinflamatorii nesteroidiene; - lactația; - polipi nazali.
Reacțiile adverse	- digestive: greață, vomă, hemoragii, hepatotoxicitate reversibilă; - alergice: anafilaxie, bronhospasm, astm bronşic, erupții; - neurologice: cefalee, amețeli; - cardiovasculare: creşterea TA, agravarea anginei pectorale vasospastice; - diverse: acutizarea gutei, calculi renali, alcaloză metabolică, hipercalciemie, edeme

INHIBITORII TROMBOXANSINTETAZEI

Indobu-fen	- inhibă tromboxansintetaza, scade electiv formarea TxA_2 şi împiedică consecutiv eliberarea de ADP, serotonină şi alţi metaboliţi activi din plachete. **Farmacocinetica:** - se absoarbe repede din intestin; - se leagă 99% de proteinele plasmatice; - se metabolizează în majoritate; - $T_{0,5}$ - 8 ore; - efectul este maxim la 2-4 ore şi se menţine 12-24 ore. **Indicaţii:** - vasculopatii ischemice cardiace, cerebrale şi periferice; - prevenirea trombozei în circulaţia extracorporală. **Regimul de dozare:** - se administrează oral, după mese câte 100-200 mg de 2 ori/zi; - dozele se micşorează în tratamentul de durată, la vârstnici şi în prezenţa insuficienţei renale; - se poate administra şi parenteral (intravenos, intramuscular). **Reacţiile adverse:** - fenomene de iritaţie gastrică, chiar ulcer, sângerări; - reacţii alergice cutanate.
Dazoxi-ben	**-** inhibă selectiv tromboxansintetaza, blocând sinteza TxA_2; - eficacitatea preparatului administrat în monoterapie este joasă, deoarece în urma acţiunii sale are loc sinteza endoperoxizilor ciclici pe cale ciclooxigenazică (la metabolizarea acidului arahidonic) cu formarea PG care au rol proagregant (stimulează receptorii tromboxanului); - se foloseşte în asociere cu acidul acetilsalicilic.

PREPARATE CARE INHIBĂ RECEPTORII TROMBOXANULUI A2.

Dextranii	**Farmacodinamia:** **-** inhibă receptorii tromboxanului A_2, şi factorul VIII al coagulării, care stimulează agregarea plachetară. - ameliorează microcirculaţia şi împiedică staza, diminuând procesul de formare a agregatelor plachetare şi hipercoagulabilitatea sângelui. **Indicaţii şi regimul de dozare:** - profilaxia trombozelor după intervenţii chirurgicale, ginecologice şi ortopedice etc.. - se introduc intravenos, în soluţie de 6%, câte 250-500 ml la începutul anesteziei, 500 ml la sfârşitul intervenţiei chirurgicale, în primele două zile după aceasta, apoi de 2 ori/săptamână, tot timpul cât bolnavul păstrează repaus la pat. - eficacitatea este inferioară celei a anticoagulantelor. - dextranul este lipsit de valoare terapeutică în caz de tromboză venoasă constituită. **Reacţii adverse:** - senzaţie de greutate în piept, - rareori reacţii anafilactice grave. - complicaţiile hemoragice sunt rare. **Contraindicaţiile:** - la bolnavii cu anemie severă, trombocitopenie şi hipofibrinogenemie.
Sulotroban	**-** blochează selectiv receptorii TxA_2; - posibil poate manifesta efect cardioprotector; - preîntâmpină dezvoltarea infarctului miocardic la pacienţii cu angioplastie coronariană (în doze de 800 mg 4 ori/zi); - poate potenţa preparatele trombolitice şi antiagregantele.
Ridogrel	-are un mecanism de acţiune mixt: inhibă tromboxansintetaza şi blochează receptorii TXA_2; - preîntâmpină dezvoltarea trombozei arteriale.

PREPARATELE CE MĂRESC CONCENTRAȚIA ŞI DURATA ACȚIUNII AMP$_C$ ÎN PLACHETE

Dipiridamol	- eficacitatea antiagregantă a dipiridamolului este slabă, concentraţiile realizate prin dozele obişnuite fiind insuficiente. **Indicațiile şi regimul de dozare:** - doze mari de 400 mg/zi reduc incidența emboliilor la purtătorii de valvule cardiace protetice; - se poate asocia medicației anticoagulante; - asocierea cu acidul acetilsalicilic permite folosirea de doze mai mici (100 mg/zi); - eficacitatea profilactică în accidentele cerebrovasculare şi la coronarieni nu a fost dovedită. **Reacțiile adverse**: - cefalee vasculară; - greață şi vomă; - tahicardie, hipotensiune; - fenomen de "furt" coronarian, frecvent la doze mari.
Pentoxifillina	**Farmacodinamia:** - inhibă agregarea plachetelor şi eritrocitelor; - creşte deformabilitatea hematiilor; - ameliorează reologia şi scade vâscozitatea sângelui cu favorizarea microcirculației; - stimulează fibrinoliza şi scade nivelul plasmatic al fibrinogenului; - are efect vasodilatator-antiischemic; - ↑ circulația la nivelul membrelor şi a creierului, fără să modifice presiunea arterială; - dilată coronarienele; - ↑ circulația la nivelul rinichilor, mărind moderat diureza şi natriureza; - manifestă proprietăți antiinflamatorii, atribuite inhibării unor mecanisme celulare implicate în procesul inflamator: aderarea leucocitelor, producerea de citokine de către celulele inflamatorii. **Farmacocinetica:** - se absoarbe repede şi complet din intestin; - $T_{0,5}$ este de 1-1,5 ore; - se elimină renal sub formă de metaboliți. **Indicațiile:** - arteriopatii obliterante cronice; - dereglări vasculare cerebrale ischemice acute şi cronice; - în scopul ameliorării proceselor mintale, intelectual-mnestice, ca atenția, memoria, învățarea etc. **Regimul de dozare:** - se administrează oral, inițial câte 100 mg de 3 ori/zi, dar se poate mări până la 600-1200 mg/zi; - intramuscular câte 100-200 mg de 2ori/zi; - intravenos, lent timp de 5 minute câte 100-200 mg de 1-2 ori în zi, sau în perfuzie câte 200-600 mg/zi (cel mult 100 mg/oră). **Reacții adverse:** - hipotensiune, dureri anginoase, amețeli; - la asocierea cu anticoagulante, antiagregante, fibrinolitice, creşte pericolul hemoragiilor; - la diabetici poate creşte riscul reacțiilor hipoglicemice. **Contraindicațiile:** - pacienților cu infarct miocardic acut.
Prostaciclina PGI2 (epo-prostenol **)** **şi analogul ei sintetic iloprost**	- stimulează adenilatciclaza, majorând cantitatea de AMPc; - se administrează în perfuzii intravenoase sau câte 5 μg/kg/min în vasculopatiile periferice. - **reacțiile advese:** hipertensiune, aritmii, febră, congestia feței, cefalee, greață, vomă, colici abdominale.

TICLOPIDINA CA ANTIAGREGANT

Parametrii	***Caracterizarea ticlopidinei***
Farmacodi-namia	- împiedică legarea ADP (adenozindifosfat) de receptorii plachetari purinici P2y → inhibarea activării trombocitelor şi a expunerii receptorilor GP IIb/IIIa, blocând astfel, fixarea fibrinogenului de aceşti receptori care este ultima etapă a agregării plachetare; - blochează receptorii ADP de pe membrana trombocitelor cu inhibarea fosfolipazei C şi creşterii Ca în trombocite; - inhibă eliberarea conținutului granulelor trombocitare; - efectul este dependent de doză şi timp; - micşorează vâscozitatea sângelui şi creşte timpul de sângerare; - creşte eliberarea NO endotelial ce indică despre efectul antitrombocitar şi vasodilatator; - efectul începe peste 24-48 ore, maxim – 3-6 zile, durata 4-10 zile.
Indicațiile şi regimul de dozare	- tratamentul precoce al IMA; - angina pectorală instabilă; - dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale; - şuntul aortocoronarian; - protezarea valvulelor cardiace; - ateroscleroza vaselor periferice şi claudicația intermitentă; - ictus tromboembolic; Se prescrie câte 0,25 de 2 ori/zi la necesitate de 3 ori/zi. La vârstnici şi în insuficiența renală dozele se micşorează Uneori în tratamentul de scurtă durată sunt necesare 250 mg de 3 ori/zi.
Contraindi-cațiile şi precauțiile	Ticlopidina este contraindicată în: - neutro- şi trombocitopenie; - hemoragii din ulcerul peptic; - hemoragii intracraniene; - graviditate, lactație; - insuficiență hepatică; - sensibilitate la preparat. Ticlopidina se prescrie cu precauții în: - traume; - intervenții chirurgicale planice (se suspendează cu 10-14 zile înainte).
Reacțiile adverse	**S**unt comparativ frecvente: - din partea tubului digestiv (20-40%) - diaree, greață, dureri abdominale, tulburări dispeptice, rareori ulcer gastric şi sângerări; - erupții cutanate (20%); - hemoragii; - neutropenie (în primele 3 luni de tratament – 1%), reversibilă la suspendarea tratamentului; - inhibarea măduvii osoase şi pancitopenie (rar). Rareori pot fi: - dereglări hepatice (creşterea FA, AsAT,AlAT în primele 1-4 luni); - hipercolesterolemie; - cefalee, amețeli, zgomot în urechi.
Farmaco-cinetica	- absorbție rapidă cu o biodisponibilitate 80-90% (creşte după masă); - Cmax peste 2 ore, Css – peste 14-21 zile; - cuplarea cu proteinele 90-98% (albumine, alfa-1-glicoproteina acidă, lipoproteine); - metabolizarea intensivă în ficat cu formarea a 4 metaboliți (unul – activ); - se elimină metaboliții prin urină, 1/3 neschimbat prin bilă şi intestin; - $T_{0,5}$ –12,6 ore după o doză de 0,25, 4-5 zile – utilizare permanentă.

CLOPIDOGRELUL CA ANTIAGREGANT

Particularitățile farmacologice
Spre deosebire de ticlopidină: - selectiv şi ireversibil împiedică legarea ADP (adenozindifosfat) de receptorii plachetari purinici P2y → inhibarea activării trombocitelor şi a expunerii receptorilor GP IIb/IIIa, blocând astfel, fixarea fibrinogenului de aceşti receptori care este ultima etapă a agregării plachetare; - are un efect mai rapid ca ticlopidina (peste 1 oră se blochează agregarea cu 55%, peste 5 ore – 80%); - e mai avantajoasă asocierea cu ac.acetilsalicilic decât cu ticlopidina (mai puține RA); - se administrează odată pe zi câte 75 mg indiferent de masă; - costul tratamentului e cu 25% mai ieftin; - nu afectează măduva osoasă; - nu provoacă practic purpura trombocitopenică; - se metabolizează în ficat şi se elimină prin urină şi intestin; - se indică în: profilaxia infarctului miocardic; profilaxia ictusului; profilaxia trombozelor vaselor periferice; - contraindicații: copii până la 18 ani, sensibilitate la preparat; - precauții: risc sporit de hemoragii în traume, intervenții chirurgicale, afecțiuni hepatice (risc de diateză hemoragică).

ANTAGONIŞTII RECEPTORILOR GLICOPROTEICI GP IIB/IIIA CA ANTIAGREGANTE

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Clasificarea	1) anticorpi monoclonali către receptorii GP IIb/IIIa – abciximab; 2) peptide tip RGD (arg-gli-asp) – barburin; 3) peptide tip KGD (liz-gli-asp) – eptifibatida; 4) peptide pentru administrare parenterală – lamifiban, tirofiban, agtrastat; 5) preparate pentru administrare enterală – xemilofiban, fradafiban, lefradafiban, sibrafiban, orbofiban, clerval.
Indicațiile	a) angina pectorală instabilă; b) infarctul miocardic acut; c) proceduri transdermale coronariene; d) angioplastie.
Contraindi-cațiile	a) hemoragii active sau produse ultimele 6 săptămâni; b) accidente cerebro-vasculare suportate în ultimii 2 ani; c) diateze vasculare; d) administrarea anticoagulantelor orale, cel puțin cu 7 zile în urmă; e) anevrizme, neoplasme; f) trombocitopenie; g) intervenții majore sau traume, produse în ultimele 7 săptămâni; h) malformații vasculare, hipertensiune severă, vasculite; k) utilizarea dextranilor.
Reacțiile adverse	- hemoragii (în locul accesului arterei pentru cateterizarea cordului; interne – gastro-intestinale, retroperitoneale, urinare); - trombocitopenie; - reacții alergice (inclusiv anafilaxie).

PARTICULARITĂȚILE ANTAGONIŞTILOR RECEPTORILOR GP IIB/IIIA

Preparatele	***Particularitățile farmacologice***
1	**2**
Tirofiban	- derivatul tirozinei, antagonist nepeptidic specific al receptorilor GP IIb/IIIa; - inhibă competitiv agregarea trombocitelor cauzată de fibrinogen şi factorul Wilebrand; **Regimul de dozare:** - inițial o doză de 0,4 mkg/kg/min prin perfuzie i/v, apoi câte 0,1 mkg/kg/min **Farmacocinetica:** - Cmax se atinge rapid; - fracția liberă constituie 35%; - se elimină 65% prin rinichi, restul prin scaun; - $T_{0,5}$ – 2 ore;

1	2
Abciximab	- este un anticorp monoclonal împotriva receptorilor GP IIb/IIIa; - blochează receptorii vitronectinei, implicați în migrarea celulelor endoteliale şi musculaturii netede cu preîntâmpinarea restenozei după lezarea peretelui celular; - se poate cupla cu receptorii Mas-1 pe monocite şi neutrofile →↓ procesele inflamatorii în peretele vascular ce participă la restenozarea vaselor. **Regimul de dozare**: - intravenos, inițial în bolus 0,25 mg/kg, urmat de o infuzie cu 10 µg/min. timp de 12 ore; - se poate asocia cu heparină, administrată în bolus 70 UI/kg şi cu acidul acetilsalicilic; - la utilizarea repetată în bolus timp de câteva zile doza trebuie micşorată (dacă se face în primele 24 ore - cu 50%, dacă în intervalul 24-48 ore – cu 25%); **Farmacocinetica:** - după administrarea i/v 2/3 preparat se cuplează cu receptorii; - fracția liberă se elimină rapid din plasmă; - $T_{0,5}$ în plasmă este de 26 min.; - peste 2 ore în plasmă se determină 4% din preparat; - $T_{0,5}$ - 7 ore; - agregarea trombocitelor se normalizează peste 48 ore după perfuzia i/v; - abciximabul rămâne legat de plachete pe pracursul a 15 zile şi mai mult.
Eptifibatid	- este un hexapeptid ciclic (din veninul şerpilor barburini), cap de serie a unor noi clase de inhibitori ai funcției plachetare, numite dezintegrine; - conține o secvență de aminoacizi de tip RGD (arginină-glicină-aspartat), prescurtarea convențională pentru secvența peptidică a fibrinogenului, care recunoaşte receptorii GPIIb/IIIa şi se leagă specific de ei; - afinitatea față de receptorii GP IIb/IIIa este mai mică ca la abciximab; - efectul antiagregant este reversibil; - nu se cuplează cu receptorii vitronectinei (spre deosebire de abciximab); **Regimul de dozare:** - de obicei inițial se administrează un bolus intravenos de 180 µg/kg, urmat de o infuzie de 3 □µg/kg/min pe parcursul a 72–96 ore. **Farmacocinetica:** - Cmax după administrarea i/v peste 5 min., care rapid se micşorează, ce necesită după bolusul i/v o perfuzie; - 25% se cuplează cu proteinele; - se elimină din plasmă timp de 2,5 ore; - se elimină preponderent prin urină; - agregarea trombocitelor se restabileşte peste 4 ore.
Antagoniştii receptorilor GP IIb/IIIa pentru administrare internă (xemilrofiban, sibrafiban, orbofiban, fradafiban, lefradafiban etc.)	**Xemilofiban:** - efectul la utilizarea unei doze se menține 8-10 ore; - la administrarea timp de 2 şi 4 săptămâni se inhibă 50 şi 80% receptori glicoproteici; - biodisponibilitatea la administrarea internă circa 13%; - $T_{0,5}$ – 4,1 ore; - relativ frecvent se constată hemoragii (epistaxis, peteşii, hemoragii gingivale). **Sibrafiban:** - este un promedicament care în organism prin două transformări consecutive eliberează o substanță activă (circa 38%); - metabolitul activ blochează selectiv şi reversibil receptorii GP IIb/IIIa; - inhibă agregarea indusă de ADP, adrenalină, colagen, trombină; - efectul se începe rapid cu un maxim peste 6 ore; - $T_{0,5}$ – 11 ore; - metabolitul activ se elimină prin urină; - dozele recomandate sunt 3-10 mg 2 ori/zi; - riscul hemoragiilor este proporțional dozelor.

PREPARATELE HEMOSTATICE

Hemostaticele sunt medicamente capabile să stopeze sângerarea, fie prin favorizarea proceselor de coagulare, fie prin inhibarea fibrinolizei, fie prin influențarea trombocitelor şi vaselor sanguine

CLASIFICAREA HEMOSTATICELOR

Cu acțiune locală	Cu acțiune sistemică
I. Preparate vasoconstrictoare: - epinefrină; - norepinefrină; - policrezulen. **II. Preparate astringente:** - clorură ferică; - clorură de aluminiu; - policrezulen. **III. Preparate cu activitate tromboplastinică:** - pulbere sau soluție de tromboplastină, - veninul de viperă (Vipera russeili). **IV. Preparate care transformă fibrinogenul în fibrină:** - trombina. **V. Materiale hemostatice absorbabile (matrice pentru coagularea locală):** - burete de fibrină umană; - burete hemostatic; - gelatina; - celuloza oxidată.	**I. Preparate care corectează procesul coagulării – coagulantele** **A. cu acțiune directă:** a) preparate din sânge: - fibrinogen; - concentratul factorului VIII; - concentratul factorului IX; - concentratul factorului XIII; b) fosfolipide tromboplastinice: - fibracel; c) preparate cu activitate de tip trombinic: - batroxobin. **B. cu acțiune indirectă:** - fitomenadionă, menadionă, menadionă sodiu sulfat, menadină sodiu fosfat, menadiol sodiu sulfat. **II. Preparatele antifibrinolitice:** a) sintetice – acid aminocaproic, acid tranexamic, acid aminometilbenzoic; b) de origine animalieră – aprotinină. **III. Preparatele agregante:** - preparatele de calciu (calciu gluconat, calciu glicerofosfat, calciu clorid); - serotonină, carbazocromă. **IV. Preparate angioprotectoare:** a) preparate sintetice: piricarbat, dobesilat de calciu, etamsilat, acid ascorbic; b) preparate de origine vegetală: rutosid, cvercetină, venoruton; c) preparate de origine animalieră: sulodexid **V. Preparatele cu mecanism complex de origine vegetală:** - infuzii şi decocturi din: folium Urticae, herbae Milefolii, herbae Poligonii hidropiperis, cortex Virburni, flores Arnicae, Lagochilus inebrians.

PREPARATELE VASOCONSTRICTOARE ŞI ASTRINGENTE CA HEMOSTATICE CU ACȚIUNE LOCALĂ

Preparatele	*Caracterizarea preparatelor*
Preparatele vasoconstrictoare	- epinefrina, norepinefrina prin excitarea alfa-adrenoreceptorilor din vasele mucoaselor → vasoconstricție → oprirea sângerării, ce durează 0,5-2 ore.; - se folosesc local în hemoragii capilare şi venoase de suprafață – epistaxis, extracții dentare, intervenții ORL, plăgi etc.
Preparatele astringente	- provoacă o coagulare (precipitare) a proteinelor de suprafață; - pot fi utilizate pentru oprirea hemoragiilor produse prin leziuni superficiale sau în ulcerațiile buzelor. **Policrezulen:** - prin acid metacrezolsulfuric precipită proteinele → formează o peliculă (albuminat) → efect astringent şi cauterizant; - prin acid metacrezolsulfuric provoacă vasoconstricție → efect hemostatic; - prin formaldehidă manifestă acțiune antibacteriană, amtifungică, antiprotozoică; - contribuie la înlăturarea maselor necrotice şi regenerarea țesuturilor; **Ca hemostatic**: - extracții dentare şi intervenții chirurgicale minore; - plăgi şi ulcere în boala varicoasă a membrelor inferioare; - leziuni actinice cutanate; - ragadele mameloanelor în perioada lactației; - ulcerațiile provocate de utilizarea îndelungată a supozitoarelor; - leucoreea; - eroziunile colului uterin; Alte indicații: - candidoza bucală; - vaginitele trichomonazice; - infecțiile bacteriene şi trichomonazice ale tractului urinar; - infecțiile nespecifice ale uretrei; - afecțiunile inflamatoare cutanate În calitate de hemostatic se aplică pe suprafața lezată pe 2-3 min. un tampon imbibat cu policrezulen. În ulcere, ragade, eroziuni, arsuri, spălături vaginale se aplică soluție în proporția 10-15 ml la un litru de apă. În eroziunile colului uterin se aplică un tampon cu policrezulen pe 3 min. de 2-3 ori pe săptămână. **Clorura ferică**, în soluție de 5-20%; **clorura de aluminiu** sub formă de creioane sau în soluție: - provoacă o coagulare (precipitare) a proteinelor de suprafață; - soluțiile concentrate pot provoca efect cauterizant; - sunt utilizate pentru oprirea hemoragiilor produse prin tăieturi superficiale sau în ulcerațiile buzelor; - epistaxis sau micile hemoragii după extracții dentare; - nu se recomandă a se aplica pe plăgi, deoarece pot întârzia cicatrizarea.

PREPARATELE TROMBOPLASTINEI ŞI TROMBINEI CA HEMOSTATICE LOCALE

Preparatul	*Caracterizarea preparatelor*
Tromboplastina	- pulbere sau soluție de tromboplastină, veninul de viperă (Vipera russeili) cu acțiune similară tromboplastinei; - tromboplastina în prezența ionilor de Ca^{2+}, factorului X-a şi V-a contribuie la trecerea protrombinei în trombină şi, ulterior, a fibrinogenului în fibrină; - se poate utiliza în hemoragii capilare după epistaxis, amigdalectomie, extracții dentare, plăgi sângerânde.
Trombina	**Farmacodinamia:** - transformă fibrinogenul → fibrină monomer → activează factorul XIII (fibrinstabilizator) → formarea fibrinei polimer → cheagul de fibrină. **Indicațiile:** - hemoragii parenchimatoase capilare de suprafată; - epistaxis, hemotemeză; - amigdalectomii; - boala Werlhof, hemoptizii; - anemie aplastică şi hipoplastică; - ca hemostatic local după intervențiile chirurgicale în O.R.L., în regiunea oro-maxilo-facială, în chirurgia plastică, neurochirurgie; - după extracții dentare, pentru prelucrarea gingiilor. **Regimul de dozare:** - se administrează numai (!) local prin pudrare sau în soluție aseptică pregătită pe baza soluției izotonice de NaCl sau a apei distilate; - este utilizată pentru îmbibarea tampoanelor şi bureților de fibrină, ce se aplică pe plăgile sângerânde; - administrarea i/v, s/c şi i/m este strict interzisă, din cauza apariției trombozelor difuze, cu multiple infarcte în organele de importantă vitală; - în hemoragii esofagiene. gastroduodenale este rațională administrarea pe cale orală, după o neutralizare preventivă a sucului gastric (1-2 g de hidrocarbonat de sodiu, cu 10 min. înainte de utilizarea preparatului); - în amigdalectomie şi epistaxis se aplică soluția sub formă de badijonări.

MATERIALE HEMOSTATICE ABSORBABILE (MATRICE PENTRU COAGULAREA LOCALĂ)

Fibrina	- se foloseşete sub formă de burete de fibrină umană (plăci de dimensiuini 2 x 2 x 1 sau 6 x 6 x 1 cm); - serveşte ca material hemostatic cu îmbibarea ulterioară a formelor figurate ale sângelui şi formarea cheagului de sânge; -se utilizează în hemoragii capilare şi parenchimatoase ale diferitor organe şi țesuturi (postoperatorii, traumatice, combustii, defecte osoase etc.); -poate fi folosită în plăgi şi combustii (cu stimularea epitelizării); - nu se recomandă în plăgi purulente, combustii profunde până la detaşarea puroiului sau maselor necrotice; - se aplică local, sub formă uscată sau îmbibată cu soluție de trombină în ser fiziologic, pe porțiunea afectată în cantități necesare pentru acoperirea suprafeței sângerânde sau pentru plombarea cavităților; - buretele nu necesită a fi ulterior înlăturat deoarece se dizolvă în decurs de circa 2 luni; - la necesitate, buretele se poate îmbiba cu soluție de un antiseptic sau antibiotic.

Buretele de gelatina	**Farmacodinamia:** - gelatina manifestă proprietăți adsorbante; - contribuie la formarea trombusului prin crearea unei matrice care menține cheagul; - în realizarea efectului hemostatic are importanță eliberarea tromboplastinei (protrombina → în trombină → fibrinogenul în fibrină) la contactul trombocitelor cu celulele matricii. **Indicațiile şi modul de administrare:** - se indică în hemoragii capilare după intervenții chirurgicale sau pentru fixarea plăgilor; - se aplică pe suprafețe sângerânde, singur sau îmbibat în soluție salină izotonă sterilă, în soluție de trombină sau soluție de antibiotic. Buretele de gelatină poate fi lăsat în rană, absorbindu-se în 4-6 săptămâni; - pulberea sterilă de gelatină sub formă de pastă, preparată cu soluție salină izotonă, se aplică pe suprafețele sângerânde ale pielii, mucoasei nazale, rectale sau vaginale. **Contraindicațiile şi precauțiile:** - nu se recomandă a se aplica pe plăgi infectate sau inflamate; - a se evita contactul cu umoarea vitroasă şi apoasă, cu lichidul urechii interne; - hemoragii postpartum, metroragii; - tamponada plăgilor, defectelor.
Oxiceluloza (celuloza oxidată)	**Farmacodinamia:** - în contact cu sângele devine o masă brună şi adezivă, formând un cheag din săruri ale acidului polianhidroglucuronic şi hemoglobină; - fibrele constituente întăresc fibrele de fibrină; - după 1-2 zile, masa coagulată se gelifică şi se poate îndepărta sau se absoarbe în câteva zile; - are proprietăți bactericide cu spectru larg, care însă nu pot substitui medicația antimicrobiană. **Indicațiile :** - ca adjuvant în hemoragiile capilare după intervenții chirurgicale când hemostaza mecanică nu este posibilă sau este ineficientă. **Contraindicațiile:** - nu se aplică în pansamente, deoarece inhibă epitelizarea; - nu se recomandă în traumatologie, deoarece întârzie formarea calusului şi poate forma chisturi. **Reacțiile adverse:** - senzații de arsură şi înțepătură locală, senzație de corp străin; - iritare, strănut, cefalee la aplicarea pe mucoasa nazală; - fenomene de obstrucție în intervențiile chirurgicale pe intestin şi uretere.
Cianoacrilații	- cleiuri sintetice în bază de amidon, colagen, fibrină care la contactul cu suprafețele sângerânde se polimerizează → stoparea hemoragiilor capilare; - pot manifesta efect antimicrobian şi de protecție a plăgilor; - se folosesc în: a) hemoragii capilare după leziuni ale pielii şi buzelor; b) fixarea şi oprirea hemoragiilor capilare în leziuni sau plăgi cutanate.

PREPARATELE CARE CORECTEAZĂ PROCESUL COAGULĂRII – COAGULANTELE. COAGULANTELE CU ACȚIUNE DIRECTĂ

Preparatele din sânge	
Fibrinogen	**Farmacodinamia:** - sub acțiunea ionilor de calciu şi trombinei fibrinogenul → fibrină monomer → fibrină polimer (cu participarea factorului XIII) → cheagul stabil; **Indicațiile:** Fibrinogenul se utilizează în stările de hipo- şi afibrinogenemie: - în fibrinoliză acută după intervenții chirurgicale sau traume ale pancreasului, tiroidei, plămânilor, prostatei; - în obstetrică (avort criminal, rezus conflict, operații cezariene); - în şoc traumatic și perfuzant, arsuri, infecție anaerobă; - hemofilia A; - în afecțiunile hepatice (cu hipofibrinogenemie); - în hemoragii capilare de suprafață. **Modul de administrare**: - soluția 1-2% se pregăteşte ex tempore şi se administrează în decursul unei ore; - se administrază i/v prin perfuzie lentă (30 pic/min.), de la 1 până la 15 g (în mediu 3-4 g) sub controlul fibrinogenemiei. **Contraindicațiile:** - hipercoagulabilitate (tromboze, tromboflebite); - stări pretrombotice, infarct miocardic, insuficiența cardiacă decompensată. **Reacțiile adverse:** - reacții alergice.
Concentratele de factor VIII (factor antihemofilic)	- sub formă de crioprecipitat sau de concentrat liofilizat corectează temporar deficitul specific la bolnavii cu hemofilie A; - este necesar pentru a trece protrombina în trombină pe calea intrinsecă; - indicația principală o constituie hemofilia A; - preparatul se introduce intravenos, dozele stabilindu-se în funcție de nivelul factorului VIII dorit. - pentru hemostază în hemofilia A, este necesară o concentrație de circa 25% față de valoarea normală a factorului VIII din plasmă; - fiecare u/kg administrată intravenos creşte concentrația plasmatică a factorului VIII cu 2%; - o doză de atac de 50 u/kg realizează o concentrație de 100%; - timpul de înjumătățire este de 9-15 ore, de aceea intervalul dintre doze trebuie să fie 11-12 ore; - eficacitatea preparatului poate fi redusă din cauza formării de anticorpi; - dozele mari pot provoca hemoliză şi reacții alergice; - activitatea factorului VIII poate fi crescută de desmopresină şi danazol, care pot fi utilizate la bolnavii cu hemofilie A în cazul intervențiilor chirurgicale minore.

Complexul factorului IX (complexul protrombinic)	- un concentrat uscat şi purificat obţinut din plasmă, care conţine protrombină (factorul II), factorul IX, factorul X, cantităţi variate de factor VII, factori ai coagulării dependenţi de vitamina K; - este indicat în hemofilia B (boala Christmas) şi în supradozarea anticoagulantelor cumarinice; - se administrează intravenos şi se dozează în unităţi; - fiecare u/kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 1,5%.; - dozele recomandate sunt de 40-60 u iniţial, administrate intravenos şi 5-20 u/kg pentru întreţinere; - intervalul între doze depinde de timpul de înjumătățire al factorilor coagulării: 20-30 ore pentru factorul IX, 50-80 ore pentru factorul II, 25-60 ore pentru factorul X şi 5 ore pentru factorul VII; - corespunzător, administrarea complexului protrombinic se va face o dată în zi, iar în hemofilia prin deficit de factor VII- la fiecare 4-6 ore; - reacţiile adverse: a) tromboză vasculară (se recomandă administrarea de heparină); b) sindromul de coagulare intravasculară diseminată; c) reacţii pirogene; d) introducerea rapidă poate provoca cefalee, congestie, greaţă şi vomă.
Concentratul de factor XIII	- stabilizează cheagul de sânge, legând între ei monomerii de fibrină; - se injectează intravenos în stările hemoragice prin deficit congenital de factor XIII sau în leucemii acute şi ciroză hepatică.
Fosfolipidele tromboplastinice	
Fibracel	- reprezintă fosfolipide tromboplastinice obţinute din placentă; - în sânge formează cu factorii Xa, Va şi ionii de Ca^{2+} un complex activator → protrombina în trombină → fibrinogenul în fibrină; - se indică în profilaxia şi tratamentul hemoragiilor din intervenţiile chirurgicale (după amigdalectomie, în ginecologie etc.) şi celor prin trombocitopenie sau trombocitopatie şi alte coagulopatii.
Preparatele cu activitate de tip trombinic:	
Batroxobina	- este un extract din veninul unor şerpi Bothrops atrax, B. Jararaca; - are proprietăţi enzimatice de tip trombinic; - se indică în tratamentul şi profilaxia hemoragiilor în chirurgia plastică, ORL, după prostatectomie; - este ineficace în deficitul mare al factorilor de coagulare şi activarea sistemului fibrinolitic; - nu se recomandă a fi folosită în trombocitopenie, coagulopatia de consum, în risc de tromboembolii.

COAGULANTELE CU ACȚIUNE INDIRECTĂ

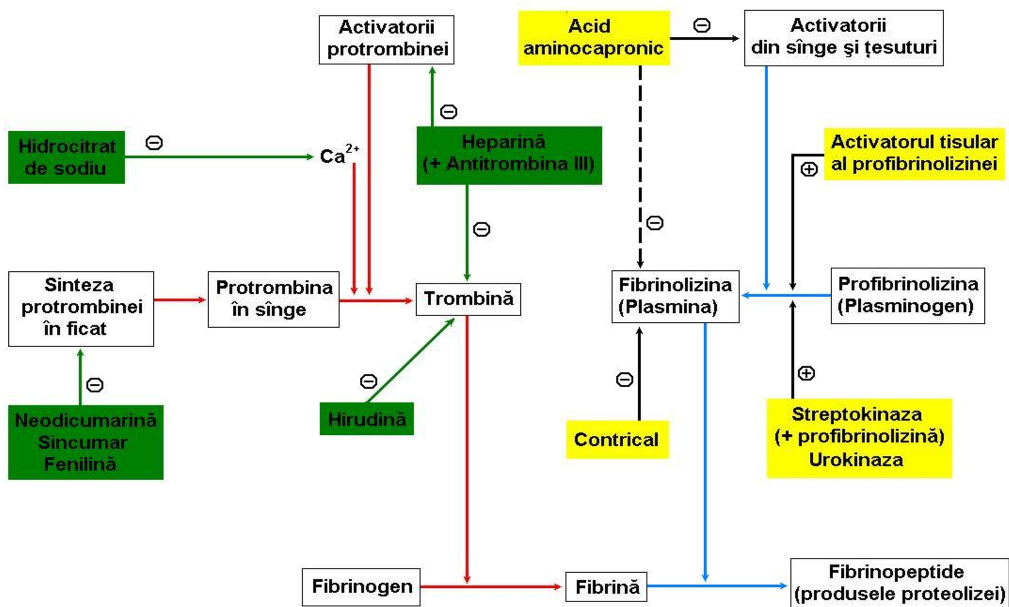
Parametrii	***Caracterizarea preparatelor vitaminei K***
Preparatele vitaminei K	- vitamina K1-fitomenadiona este un compus natural, care se găseşte în produse de origine vegetală şi este liposolubilă; - vitamina K2 este sintetizată de bacteriile florei intestinale; - vitamina K3 – menadiona sodiu bisulfat (vicasol) este un derivat de sinteză, hidrosolubil.
Farmacodinamia	**Mecanismul de acțiune:** - vitamina K, în calitate de coenzimă al unui sistem enzimatic microzomal, este indispensabilă pentru sinteza în ficat a unor factori ai coagulării: protrombina (factorul II); proconvertina (factorul VII); factorul Christmas (IX); factorul Stuart-Prower (X); - Vitamina K catalizează carboxilarea radicalilor glutamici de pe suprafața macromoleculelor glicoproteice (factorilor coagulării) → derivații carboxilici facilitează legarea ionilor de calciu, prin interacțiunea complexului rezultat cu fosfolipidele tisulare → favorizarea procesului de coagulare.

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor vitaminei K*
Cauzele hipovitami-nozei	- supradozarea anticoagulantelor orale (antivitaminine K); - supradozarea salicilaților (scad protrombinemia); - supradozarea vitaminei A (inhibă formarea vitaminei K2 de către flora intestinală); - administrarea orală de sulfamide, tetracicline, cefalosporine, fenitoină; - în cazul unei cantități prea mici de bilă în intestin; - în unele sindroame de malabsorbție; - bolile hepatice severe; - la nou-născuți (insuficiența florei intestinale); - insuficiența vitaminei K în laptele matern.
Indicațiile	- supradozarea anticoagulantelor indirecte; - în perioada pre- şi postoperatorie pentru profilaxia hemoragiilor; - hemoragii capilare şi parenchimatoase; - hemoragii gastrice, intestinale, pulmonare, în boala actinică; - purpura trombocitopenică; - pseudohemofilii (deficit congenital al factorului II şi VII); - la bolnavii cu tuberculoză, tireotoxicoză; - insuficiență cardiacă cronică; - boli hepatice; - în timpul gravidității; - la nou-născuți; - la pacienții de vârstă înaintată; - la întrebuințarea de lungă durată a remediilor chimioterapice; - rahitism carențial.
Regimul de dozare	**Fitomenadiona:** a) hemoragii prin supradozarea cu anticoagulante cumarinice: - este necesară o doză de 20-40 mg fitomenadionă, administrată intramuscular sau intravenos lent (cel mult 5 mg/ minut), care se repetă la necesitate după 24 de ore; - în cazurile mai puțin grave se administrează 5-15 mg oral sau intramuscular, iar dacă timpul de protrombină este prelungit excesiv, sau INR > 3, dar nu s-au produs hemoragii, este suficientă o singură doză unică de 5mg fitomenadionă oral; - factorii de coagulare revin la valori în afara zonei periculoase după 6-8 ore de la injectarea intravenoasă a unei doze terapeutice mari, efectul fiind deplin pe parcursul a 24 ore; - medicația anticoagulantă devine ineficace timp de două săptămâni; b) boala hemoragică a nou-nascutului şi sugarului: - copilului i se indică, imediat după naştere, o doză de 0,3 mg/kg/corp; - pentru profilaxie, se recomandă administrarea orală de 20 mg/zi fitomenadionă mamelor care au urmat în timpul sarcinei tratament anticonvulsivant sau celor susceptibile la hipovitaminoza K, cu 2 săptămâni înainte de naştere; c) icter mecanic sau fistulă biliară – intramuscular sau oral câte 10 mg/zi fitomenadionă împreună cu săruri biliare; d) sindroamele de malabsorbție – parenteral. Fitomenadiona se poate administra intern, cu 30 min. după mese, câte 10-20 mg 3-4 ori/zi, iar în cazuri speciale 6 ori/zi. Menadona (vicasolul) se administrează: - intern - câte 15-30 mg 2-3 ori/zi; - i/m - câte 1-2 ml/zi pe parcursul a 3-4 zile, cu repetarea peste 3-4 zile la necesitate.
Contraindi-cațiile	- stări de hipercoagulabilitate; - nou-născuți şi sugari (menadiona)
Reacțiile adverse	- accidente tromboembolice; - sclerodermie locală (menadiona); - dispnee, dureri toracice, hipotensiune, dureri precordiale sau chiar deces (fitomenadiona); - anemie hemolitică, hiperbilirubinemie şi icter nuclear (hiperbilirubinemia se datorează competiției între pigmenții biliari şi menadionă pentru procesul de glucuronoconjugare).

PREPARATELE ANTIFIBRINOLITICE

Clasificarea	A. sintetice – acidul aminocaproic, acidul tranexamic, acidul aminometilbenzoic; B. de origine animalieră – aprotinina.
Indicațiile	- supradozarea fibrinoliticelor; - traume şi intervenţii chirurgicale asupra organelor (plămânii, prostata, pancreasul, glanda tiroidă etc.) bogate în activatori ai plasminogenului; - hemoragii gastro-intestinale, pulmonare, subarahnoidale; - transfuzii masive; - sindromul coagulopatiei intravasculare diseminate (stadiul II şi III); - ruperea precoce a placentei, moartea intrauterină a fătului, sepsis. Aprotinina (de provinienţă animalieră) suplimentar se indică în: - pancreatită acută; - şoc traumatic, sepsis, hemoragii; - combustii; - pneumonii grave; - diverse maladii ale articulaţiilor.
Regimul de dozare	**Acidul aminocaproic:** - se administrează oral câte 6 g de 4 ori/zi, dizolvat sau cu apă îndulcită; - în urgențe se indică în perfuzie intravenoasă soluție de 5%, inițial 4-6 g în ½ oră, apoi câte 1-1,25 g/oră, până la oprirea hemoragiei, fără a depăşi 30 g/24 ore; - la nevoie, se asociază perfuzia cu sânge proaspăt şi fibrinogen. **Acidul tranexamic:** - se administrează oral 0,25-1 g de 3-4 ori/zi (maximal 6g/zi), sau intravenos lent 0,25-0,5 g de 1-3 ori/zi (maximal 3g/zi). **Acidul aminometilbenzoic:** - se administrează oral câte 100 mg de 3 ori/zi; în injecţii intramusculare sau intravenoase (lent) câte 50-150 mg de 3 ori în zi; - pentru controlul eficacității se evaluează nivelul seric al fibrinogenului şi activitatea fibrinolitică. **Aprotinina:** - de obicei, se administrează i/v prin perfuzie – iniţial 500 000 U K.I, apoi câte 200.000 U.K.I. la fiecare 4-6 ore; - regimul de dozare poate avea unele particularităţi în dependenţă de situaţia clinică.
Contraindica-ţiile şi precauţiile	**Preparatele sintetice:** - insuficienţa renală severă; - stările de coagulare intravasculară activă; - hemoragiile intracavitare; - primul trimestru de sarcină. Impune prudenţă folosirea: - la cardiaci, hepatici şi renali; - în asociere cu aprotinina, din cauza riscului dezvoltării trombozelor. **Aprotinina:** - stări de hipercoagulabilitate.
Reacțiile adverse	**Preparatele sintetice:** - injectarea intravenoasă rapidă poate produce: hipotensiune, bradicardie, aritmii, favorizarea coagulării intravasculare; - dozele mari provoacă diureză osmotică, uneori cu dezechilibru hidroelectrolitic; - ocazional pot apărea greață, diaree, cefalee, amețeli, obstrucție nazală, fenomene de miopatie. **Aprotinina:** - reacţii alergice, uneori şoc anafilactic.
Farmacocinetica	**Acidul aminocaproic:** - se absoarbe bine după administrarea orală; - Cmax la 2 ore de la administrare; - se distribuie extracelular, penetrează bariera placentară; - se elimină prin urină – circa 80% în 12 ore; - $T_{0,5}$ 1-2 ore. **Aprotinina:** - după injectarea intravenoasă se distribuie rapid în lichidul extracelular, cu diminuarea concentrației plasmatice; - se depune în rinichi şi în ţesutul cartilaginos; - nu trece bariera hematoencefalică şi nu există date despre penetrarea placentară; - $T_{0,5}$ - 23-40 minute; - se elimină prin rinichi timp de 48 de ore sub formă de metaboliţi inactivi.

Direcțiile acțiunii substanțelor cu influență asupra coagulării sângelui și fibrinolizei



CLASIFICAREA, MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTELE AGREGANTELOR PLACHETARE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
Preparatele	1) preparatele calciului – calciu clorid, calciu gluconat, calciu glicerofosfat; 2) preparatele serotoninei – serotonină adipinat; 3) derivatul adrenalinei – carbazocromă (semicarbazona adenocromului).
Mecanismul de acțiune	**Preparatele calciului:** - ionii de calciu inițiază mecanismul intrinsec şi extrinsec de formare a tromboplastinei tisulare şi plasmatice; - contribuie la activarea factorului X; - ionii de calciu cu factorii Xa şi Va contribuie la trecerea protrombinei în trombină; - ionii de calciu reprezintă factorul IV trombocitar; - la influxul ionilor de calciu în trombocite are loc eliberarea factorilor trombocitari, cu stimularea agregării plachetare; - stimulează contractilitatea musculaturii netede vasculare cu vasoconstricție. **Preparatele serotoninei:** - se acumulează în trombocite sub formă de granule, cu eliberarea din trombocitele activate, împreună cu ADP şi adrenalina şi stimulează agregarea plachetară; - contribuie la formarea trombinei, cu activarea procesului de coagulare; - stimulează musculatura netedă vasculară cu vasoconstricție. **Carbazocroma:** - împreună cu alți factori trombocitari (ADP,adrenalina etc.), stimulează agregarea plachetară.
Efectele	Preparatele calciului şi serotoninei: - efect coagulant; - efect agregant plachetar; - acțiune vasoconstrictoare (↓ permeabilității vasculare)

INDICAȚIILE, REGIMUL DE DOZARE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE AGREGANTELOR PLACHETARE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
Indicațiile	**Preparatele calciului ca hemostatice se utilizează în:** - hemoragiile gastro-intestinale, pulmonare etc.; - hemoptizie, boala actinică; - trombocitopenie; - vasculita hemoragică; - transfuzie masivă de sânge conservat **Preparatele serotoninei:** - sindrom hemoragic cu diminuarea agregării plachetare (trombocitopenie, trombocitopatie); - vasculita hemoragică; - boala actinică; - boala Werlhof; - administrarea citostaticelor; - anemia hipo- şi aplastică. **Carbazocroma:** - hemoragii capilare şi parenchimatoase; - hemoragii gastrointestinale, pulmonare; - epistaxis; - trombocitopenie şi trombocitopatie.
Regimul de dozare	**Preparatele calciului:** - $CaCl_2$ – oral, sub formă de soluție 5-10%, câte 0.5-1g 2-3 ori/zi după mese; - $CaCl_2$ i/v câte 5-10 ml soluție 10%; -cacliu gluconat – i/v câte 5-10 ml soluție 10% în dependență de situația clinică; - calciu gluconat – oral câte 1-3 g/zi; **Serotonina adipinat:** - în perfuzie i/v câte 0,5-1ml soluție 1% dizolvată în 100-150 ml ser fiziologic sau în 5-10 ml ser fiziologic, apoi în 100-150 ml 5% glucoză; - i/m câte 0,5-1 ml soluție 1% dizolvată în 5 ml soluție procaină 0,5% de 2 ori/zi la cel puțin 4 ore; - doza zilnică nu trebuie să depăşească 15-20mg, iar durata tratamentului in medie 10 zile; **Carbazocroma:** - i/m sau s/c câte 0,5-1 ml soluție 0,025% 1-4 ori pre-, intra- şi postoperator; - local, sub formă de tampoane îmbibate cu soluție 0,025%; - oral 2,5 mg 3-6 ori/zi.
Contraindi-cațiile	**Preparatele calciului:** - tromboză, tromboflebită; - ateroscleroză; - hiperglicemie. **Preparatele serotoninei:** - glomerulonefrite acute şi cronice, nefroză lupoidă, anurie; - hipertensiune arterială medie şi gravă; - stări însoțite de hipercoagulare; - edem Quincke, astm bronşic.
Reacțiile adverse	**Preparatele calciului:** - i/v – bufeuri de căldură, hiperemie, vasodilatație; - i/m şi s/c – senzație de căldură, infiltrate şi chiar necroză tisulară; - oral – greață, vomă, gastrită. **Preparatele serotoninei:** - i/v – dureri de-a lungul venelor (flebite); - greață, dureri abdominale, diaree; - disconfort cardiac, hipertensiune arterială; - senzații de greutate în cap; - deprimarea respirației, oligurie

HEMOSTATICELE DE ORIGINE VEGETALĂ

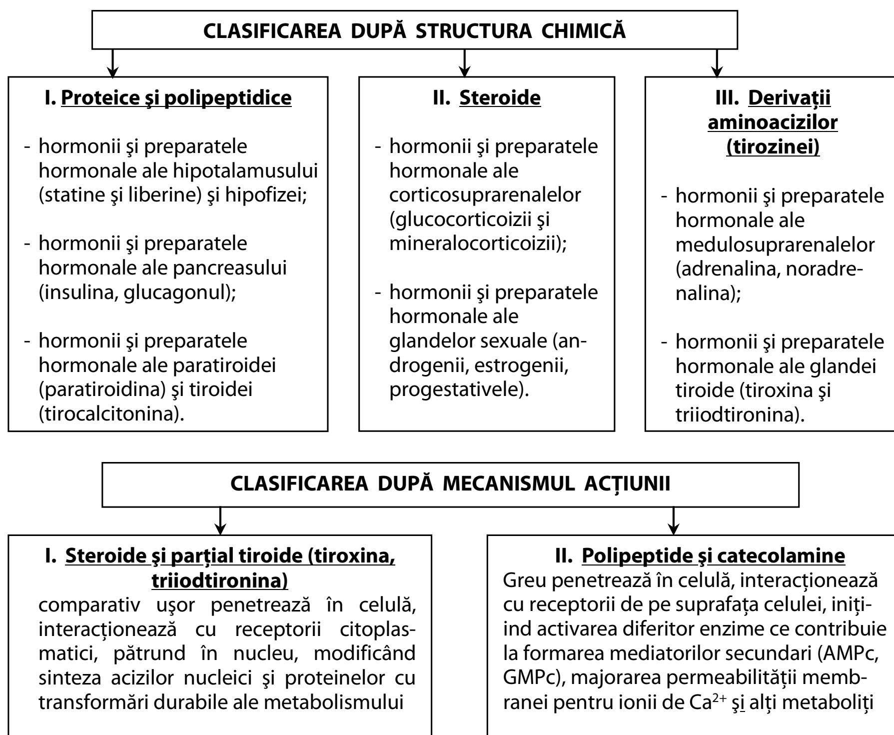
Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
Preparatele	- flori şi frunze de podbal de munte (Arnica montana); - cimbru de casă (lagochilus inevrians); - piperul de baltă (Polygonum hydropiper) - călinul (Viburnum opulus); - traista ciobanului (capsella bursa pastoris); - coada şoarecelui (herbae milefolii) etc.
Farmacodinamia	- acțiunea se bazează pe componenții activi: taninuri, vitamine (C,P, K), uleiuri eterice, alcaloizi, alcooli, acizi graşi etc.; - stabilizează peretele vascular şi micşorează permeabilitatea capilarelor; - posedă acțiune antiinflamatoare.
Indicațiile	- hemoragii gastrointestinale, hemoroidale; - hemoragii după intervenții chirurgicale în ORL, urologie, ginecologie; - hemoragii capilare în angiopatiile diabetice; - epistaxis.
Utilizarea	- infuzia de cimbru de casă 1:10-1:20 câte 1-2 linguri de 6 ori/zi, intern sau local; - tinctura de cimbru de casă – câte 1 linguriță de ceai la ¼ pahar cu apă sau sub formă de comprimate 3-5 ori/zi; - infuzie din iarbă de coada şoarecelui: 2 pungi (1,5g) la 200 ml apă fierbinte – câte 1/3-1/2 pahar 2-3 ori/zi cu 30 min. înainte de mese, timp de 14-20 zile; - infuzia din frunze de urzică – 1-2 pungi (1,5g) la 200 ml apă fierbinte – câte ½-1 pahar 1-2 ori/zi înainte de mese; - extract din piper de baltă – câte 30-40 pic. 3-4 ori/zi ; - extract fluid din călin – câte 20-30 pic. 2-3 ori/zi; - extract din podbal de munte – câte 30-40 pic. 2 ori/zi.

PREPARATELE HORMONALE

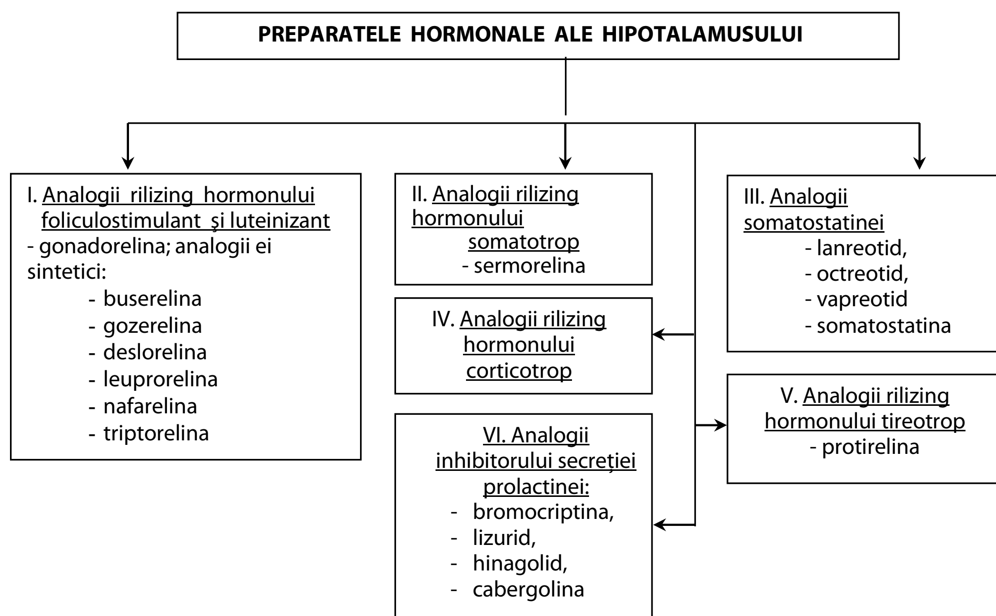
HORMONII – substanţe biologic active secretate de glandele endocrine ce îşi exercită acţiunea departe de locul sintezei.

PREPARATELE HORMONALE – substanţe căpătate din glandele endocrine a animalelor sau derivaţii sintetici, ce exercită acţiune specifică asupra metabolismului şi funcţiilor diferitor organe.

PREPARATELE ANTIHORMONALE – substanţe sintetice ce inhibă sinteza şi eliminarea hormonilor sau intră în relaţii antagoniste cu ei.



<table>
<tr><th colspan="8">H I P O T A L A M U S U L
(hormonii)</th></tr>
<tr><td>corticoliberină</td><td>tiroliberină</td><td>gonadoliberină</td><td>somatoliberină, somatostatină</td><td>prolactoliberină, prolactostatină</td><td>melanoliberină, melanostatină</td><td>oxitocină</td><td>vasopresină</td></tr>
<tr><td colspan="8">Preparatele hormonale şi substanţele cu influenţă asupra sintezei şi eliberării hormonilor hipotalamici</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Corticoliberină</td><td rowspan="2">Protirelină (rifatiroină)</td><td rowspan="2">Gonadorelină clorhidrat
Leuprorelină acetat
Nafarelină
Histrelină
Danazol
Buserelina</td><td>Sermorelină
Octreotid
Sandostatin LAP
Lanreotid</td><td></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Bromocriptină
Lisurid</td></tr>
</table>



CORTICOLIBERINA – CORTICOTROPIN-RILIZING HORMONUL (CRH)

Proprietățile farmacologice	**CORTICOLIBERINA (CL) – CORTICOTROPIN-RILIZING HORMONUL (CRH)**
Mecanismul de acțiune	CL sau CRH + receptorii membranari specifici ai celulelor corticotrope ale adenohipofizei cuplați cu proteina G → activează adenilatciclaza → ↑ nivelului AMPc intracelular → stimularea biosintezei şi secreției ACTH.
Indicațiile	**A. cu scop diagnostic**. 1) diagnosticul diferențial între sindromul Cuşing şi sindromul ACTH – ectopic (tumori ACTH ectopice pulmonare etc.). Administrarea CL sau CRH creşte secreția de ACTH şi hidrocortizon numai în boala Cuşing şi nu în sindromul ACTH – ectopic. În acelaşi timp, dozele mari de dexametazonă totalmente inhibă producerea corticosteroizilor în cazul tumorii ACTH – producătoare a hipofizei şi nu a focarelor ectopice; 2) diagnosticul diferențial între sindromul Cuşing şi depresia psihică, cauzată de hipersecreția hidrocortizonului. În cazul depresiei psihice administrarea CL sau CRH creşte doar nivelul hidrocortizonului în sânge, în timp ce în sindromul Cuşing are loc majorarea şi hidrocortizonului şi ACTH – lui; 3) determinarea cauzei insuficienței corticosuprarenalelor. Dacă în urma administrării Cl- sau CRH avem o reacție adecvată – este afectat hipotalamusul, iar dacă răspunsul este diminuat – e dereglată funcția adenohipofizei; 4) determinarea eficacității intervenției chirurgicale la pacienții cu boala Cuşing. Dacă la administrarea CL sau CRH nivelul ACTH nu creşte mai mult de normă atunci rezultatul operației se apreciază ca pozitiv.
Efectele adverse	- hiperemia temporară a feței; - rar – dereglării ale respirației.
Farmacocinetica	- se administrează i/v, preventiv fiind dizolvat în apă şi nu în soluție izotonică natriu clor; - se supune biotransformării în diferite țesuturi; - perioada de înjumătățire în sânge la CRH uman este de 10 min., iar la cel din bovine – 20 min.; - sub formă neschimbată prin urină se elimină doar 1%.

GONADORELINA

Proprietățile farmacologice	*Gonadorelina (GR)*
Mecanismul de acțiune	GR + receptorii specifici de la nivelul celulelor gonadotrofe, cuplați cu proteina G_q → stimulând influxul Ca^{2+} în celulă → formarea din fosfatidilinozitol a inozitoltrifosfatului → ↑eliberarea Ca^{2+} din depou → activarea calmodulinei şi a proteinkinazei C → creşte procesul de biosinteză a gonadotropinelor (transcripția, translația, asamblarea subunităților, glicozilare).
Efectele	**Fiziologice** : - controlul producerii şi eliberării gonadotropinelor hipofizare.; - secreția GR are caracter pulsatil, frecvența pulsațiilor fiind probabil responsabilă de influențarea diferențiată a secreției celor 2 gonadotropine – FSH şi LH; - provoacă ovulația la administrarea după modelul fiziologic la fiecare 90 min. timp de 14-21 zile prin stimularea secreției de gonadotropine; **Nefiziologice** : - la utilizarea timp îndelungat sau frecventă (3 ori/zi) are loc inhibarea eliberării gonadotropinelor cu micşorarea secreției testosteronului şi estradiolului (după 21 zile de tratament se poate atinge nivele la bărbați de tip „castrație medicală", iar la femei nivele constatate în timpul postmenopauzal).
Indicațiile şi regimul de dozare	a) pentru stimularea eliberării gonadotropinlor (după ritm fiziologic): - pentru inducerea fertilității la femeile cu insuficiența gonadotropinelor endogene (câte 5 mg i/v la fiecare 90 min. timp de 14-21 zile până la 6 luni sau până la concepție); b) cu scop diagnostic: - diagnosticul hipogonadismului gonadotrop la adolescenți cu pubertate întârziată (în bolus a 100 µg i/v sau s/c provoacă în acest caz o secreție redusă de hormon luteotrop); c) pentru inhibarea eliberării gonadotropinelor (timp îndelungat sau utilizare frecventă): - cancer de prostată; - cancer mamar diseminat în perioada pre- şi climacterică; - endometrioză; - polichistoza ovarelor; - fibromiom uterin; - maturizare sexuală precoce la copii.
Efectele adverse	- riscul stimulării ovariene excesive este mai mic decât pentru tratamentul cu gonadotropine, deoarece celulele gonadotrofe îşi recapătă proprietatea de a fi inhibate de excesul de estrogen; - frecvența sarcinilor multiple este mică; - utilizată în scop diagnostic, produce (rareori) cefalee, congestie şi senzație de caldură, discomfort abdominal.
Farmacocinetica	- se administrează i/v sau s/c.; - are o perioadă de înjumătățire mică ($T_{0/5}$ = 2-8 min.); - se inactivează rapide de endopeptidaze; - în insuficiență renală şi hepatică nu se cere corecția dozelor.

ANALOGII SINTETICI AI GONADORELINEI

Proprietățile farmacologice	***Analogii sintetici ai gonadorelinei***
Preparatele	Buserelina, goserelina, nafarelina, leuprorelina, deslorelina, triptorelina, histrelina, cetrorelix, ganirelix
Particularitățile de acțiune	- stabilitate la enzime; - activitate mai mare (de 20-100 ori); - acțiune bifazică: I fază – inițial sau dacă imităm ritmul fiziologic de secreție a GR RH → cuplarea cu o parte de receptori hipofizari cu resinteza receptorilor în intervalele dintre administrări; II fază – utilizarea neîntreruptă → cuplarea cu majoritatea receptorilor cu o stimulare a secreției gonadotropinelor (7-14 zile) → micşorarea numărului receptorilor → desensitizarea hipofizei → blocada sintezei gonadotropinelor şi hormonilor sexuali (efect reversibil).
Indicațiile	- cancerul de prostată; - endometrioză; - sindromul ovarului polichistic; - miomul uterin; - cancerul mamar hormonodependent; - sterilitate; - procese hiperplastice endometrice recidivante; - forme atipice a sindromului postmenstrual.
Regimul de dozare	- cancerul de prostată avansat: a) buserelina s/c câte 0,5 mg (500µg) la 6 ore, timp de 7 zile după ce se administrează în aerosol nazal câte 100 µg în fiecare cavitate a nasului de 6 ori/zi. Beneficiul terapeutic se constată peste 4-6 săptămâni. Se recomandă să se asocieze ciproteronul pentru evitarea exacerbării durerilor osoase la începutul tratamentului; b) leuprorelina s/c câte 1 mg/zi sau leuprorelina-depo i/m câte 3,75 sau 7,5 mg sau s/c câte 3,75 mg o dată pe lună; - endometrioză: a) buserelina sub formă de aerosol nazal câte 150 µg de 3 ori /zi, timp de 6 luni; b) nafarelina, soluție intranazală câte 0,2 mg 2 ori/zi; c) leuprorelina, în primele 5 zile ale ciclului menstrual i/m sau s/c câte 3,75mg o dată pe lună, timp de 5 luni; - pubertatea precoce: a) nafarelina, soluție intranazală a câte 0,4 mg în fiecare cavitate de 2 ori/zi; b) leuprorelina- i/m 0,3 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.
Contraindicațiile	- graviditate; - lactație; - sensibilitate la preparat.
Efectele adverse	la femei: - bufeuri de căldură; - sudorație; - modificarea libidoului; - uneori – cefalee, schimbări ale dispoziției (inclusiv depresie), uscăciunea mucoasei vaginale; - rar – mastopatie, osteoporoză (mai frecventă la tratamentul mai mult de 6 luni), menopauză ireversibilă. la bărbați: - bufeuri de căldură; - impotență; - rar – mastopatie şi dureri în glandele mamare, dureri temporare în oase (în primele 2-3 săptămâni de tratament), erupții cutanate, obturarea ureterelor.

HORMONUL PROLACTIN INHIBITOR (HPI)

HPI al hipotalamusului se consideră că este dopamina ce inhibă secreția prolactinei şi mai puțin a STH din adenohipofiză.

Proprietățile farmacologice	**HORMONUL PROLACTIN INHIBITOR (HPI)**
Preparatele	Deoarece dopamina nu penetrează bariera hematoencefalică ca agonişti direcți ai dopaminei se folosesc bromocriptina, pergolidul, cabergolina, hinagolidul.
Mecanismul de acțiune	- stimulează, probabil D_2 – dopaminoreceptorii ce suprimă secreția de prolactină şi somatotropă; - unele preparate exercită şi acțiune antiserotoninică (lisurid).
Indicațiile	- sindromul de hiperprolactinemie; - prolactinoamele (micro- şi macroadenoamele hipofizare); - suprimarea lactației (postpartum, după avort, în caz de mastită); - acromegalia; - parkinsonismul; - sindromul premenstrual şi tumorile benigne ale glandei mamare.
Contraindicațiile	- hipertensiunea arterială; - insuficiența hepatică; - dereglările psihice; - hipersensibilitatea la preparat. Preparatul trebuie utilizat cu precauție: - la pacienții ce necesită atenție, conducătorii autovehiculelor.
Reacțiile adverse	în primele zile de utilizare pot provoca: - greață, amețeli, oboseală; la doze mari: - vomă şi hipotensiune arterială; în tratamentul prelungit şi cu doze mari se pot constata: - constipație; - xerostomie; - tulburări vizuale; - dereglări vasospastice de tip Raynaud; - angină pectorală; - ulcer şi sângerări digestive; - hiperkinezie şi tulburări psihice; - pleurezie exudativă; - convulsii alergice; - somnolență.
Farmacocinetica	- bromocriptina se absoarbe circa 30%; - concentrația maximă peste 2-3 ore în sânge (de 2 ori mai mică în eritrocite); - se cuplează 90-96% cu albuminele; - fracția liberă rapid penetrează bariera hematoencefalică de aceea efectul survine peste câteva minute; - bromocriptina se elimină preponderent prin intestin (85%) şi nesemnificativ – prin urină; - T_{05} este de 3 ore; - preparatul se indică de 2-4 ori/zi.

PROTIRELINA (tirotropin-rilizing-hormon - TRH)

Proprietățile farmacologice	**PROTIRELINA (tirotropin-rilizing-hormon - TRH)**
Mecanismul de acțiune	Protirelina + receptorii membranari specifici din celulele tirotrofe, cuplați prin proteina G, →hidroliza fosfatidilinozitolului → inozitol trifosfat → proteinkinaza C → procesele metabolice responsabile de stimularea sintezei şi eliberării de tirotropină.
Efectele	- stimulează secreția TTH (tirotropinei) şi prolactinei; - efectul, după administrarea intravenoasă, este maxim la 20-30 min. şi revine la cifrele normale peste circa 3 ore; - stimularea secreției de TTH poate fi împiedicată de hormonii tiroidieni, corticosteroizi sau somatostatină; - TRH poate acționa şi ca un neuromediator în SNC.
Indicațiile	- în diagnosticul diferențial al maladiilor glandei tiroide (îndeosebi hipotiroidismul primar şi secundar), hipofizei şi hipotalamusului; - cercetarea pacienților cu suspecție la prolactinom.
Contraindicațiile	*absolute:* - sensibilitate la preparat; - angină pectorală instabilă; - infarctul acut de miocard; - graviditate, - maladii cu predispoziție la bronhospasm; *precauții* (contraindicații relative): - aritmii; - hipertensiune arterială labilă; - epilepsie; - tumoare a hipofizei; - folosirea concomitentă cu levotiroxina, liotironina, corticosteroizii şi somatostatina, deoarece acestea vor influența testul prin diminuarea răspunsului la protirelină.
Reacțiile adverse	- bufeuri de căldură; - parestezii, dureri în membre; - gust metalic în gură sau uscăciune; - chemări la diureză, care se mențin timp de câteva minute; - tahicardie, dureri retrosternale; - bronhospasm; - amețeli, cefalee; - rar: majorarea presiunii arteriale, reacții alergice până la şoc anafilactic.
Farmacocinetica	- protirelina este o peptidă, se administrează i/v, datorită inactivării rapide în plasmă perioada de înjumătățire constituie 4-5 min.

SERMORELINA (somatotropin-rilizing-hormon)

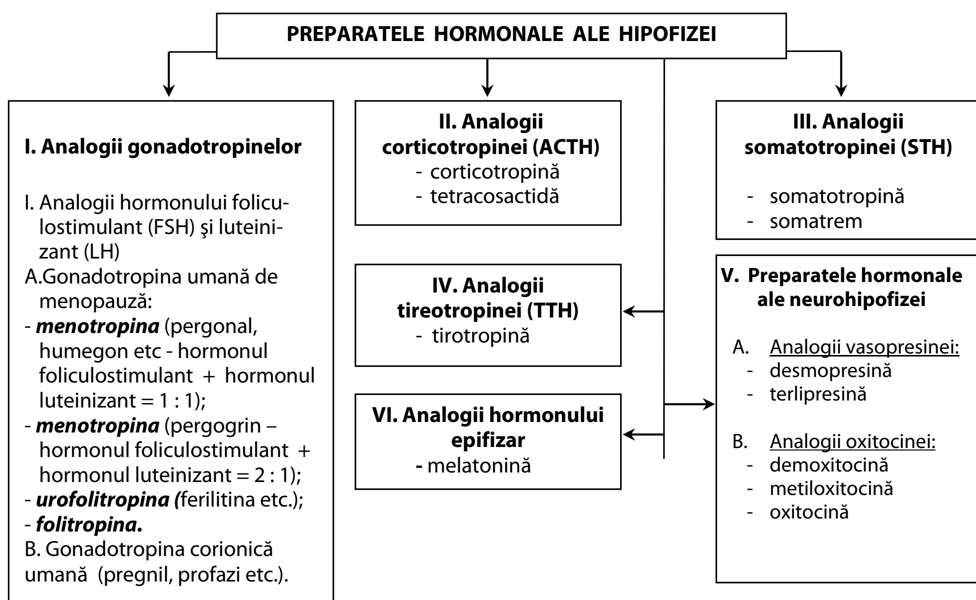
Proprietăâile farmacologice	**SERMORELINA (somatotropin-rilizing-hormon-TSH)**
Mecanismul de acțiune	Sermorelina + receptorii membranari specifici cuplați cu proteina G, → activarea adenilatciclazei → creşterea AMPc şi a concentrației ionilor de calciu → stimularea sintezei STH prin intensificarea transcripției genei respective.
Indicațiile	- cu scop diagnostic, pentru diferențierea insuficienței funcționale a hipotalamusului sau hipofizei la copii de statură mică.
Contraindicațiile şi precauțiile	- sensibilitate la preparat; precauții: - trebuie excluse toate remediile ce pot modifica rezultatele testului la sermorelină (antiinflamatoarele nesteroidiene, insulina, glucocorticoizii, clonidina, metildopa, colinomimeticele, colinoblocantele, antitiroidienele); - unele stări patologice (obezitatea, hiperglicemia, creşterea concentrației acizilor graşi).
Reacțiile adverse	- bufeuri de căldură şi hiperemia feței; - dureri în locul injecției.
Farmacocinetica	- poate fi administrată i/v, s/c sau intranazal, manifestând o activitate egală respectiv cu 300 : 10 : 1; - se inactivează rapid de către peptidaze; - $T_{0/5}$ constituie 6-8 min.; - nivelul inițial al hormonului se atinge peste 2-3 ore.

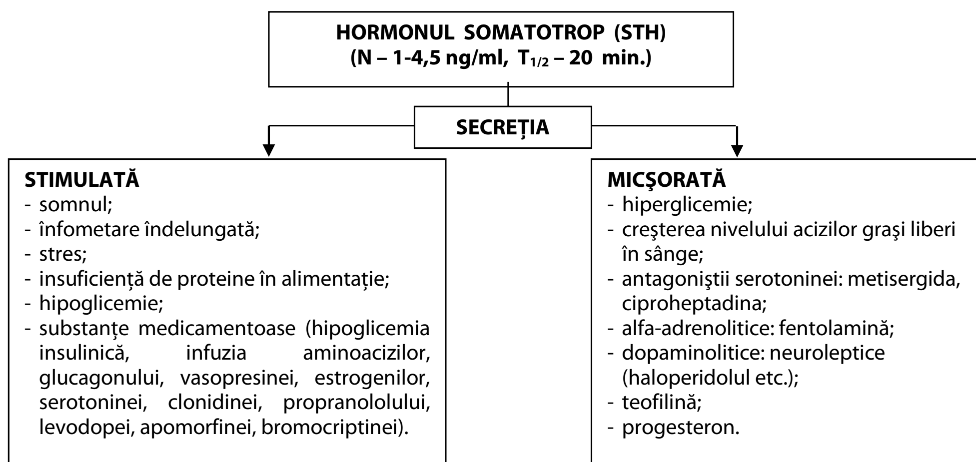
ANALOGII RILIZING HORMONULUI INHIBITOR AL SOMATOTROPINEI

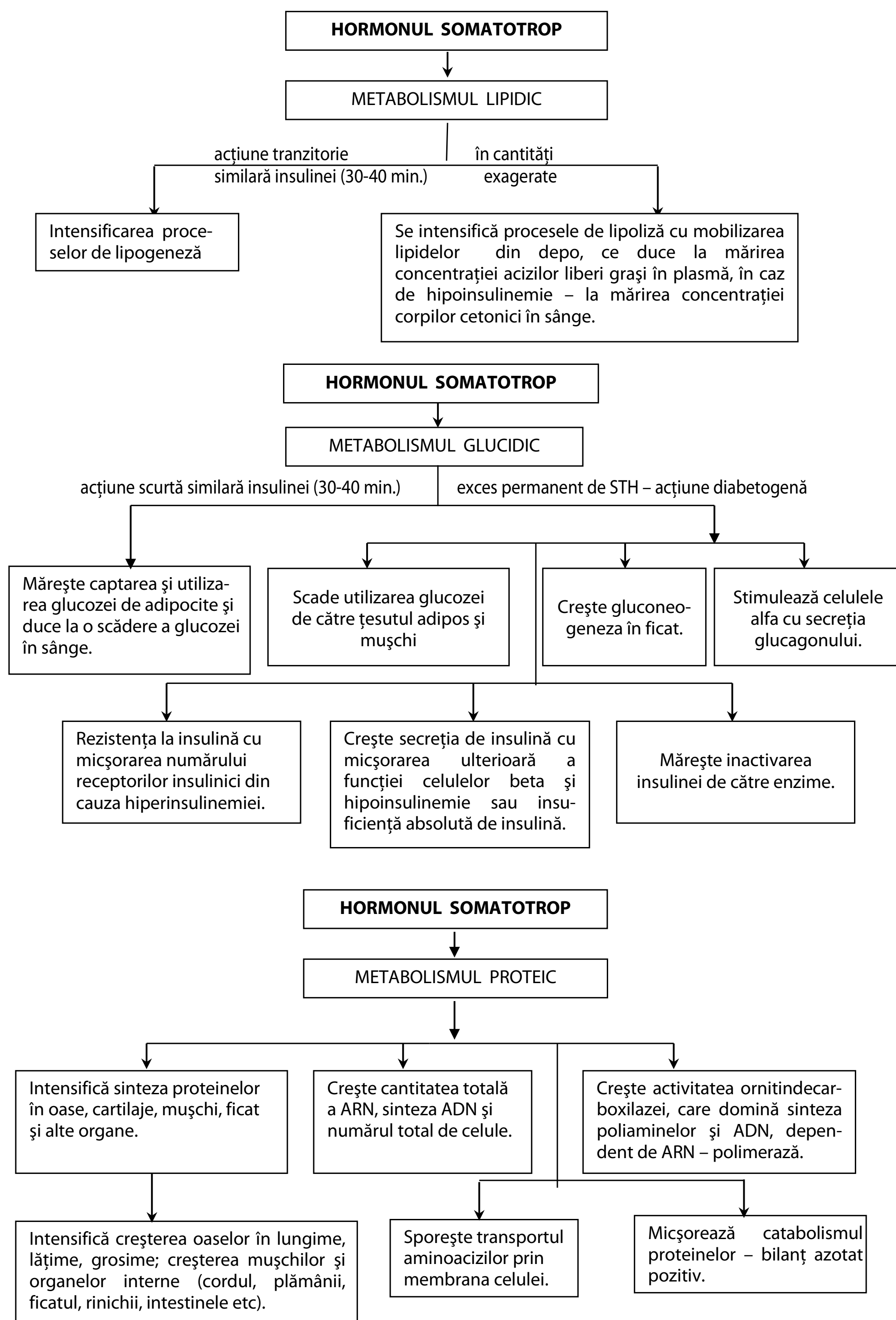
Proprietățile farmacologice	**Somatostatina şi analogii**
Mecanismul de acțiune	Somatostatina şi analogii + receptorii membranari specifici (tip SST_1-SST_5) cuplați cu proteina G. → inhibiția adenilatciclazei şi canalelor Ca-voltaj-dependente, precum şi stimularea canalelor de kaliu, → diminuarea nivelului AMPc şi Ca intracelular şi creşterea potasiului. → afectează durata şi amplituda secreției pulsatile a hormonului de creştere.
Efectele	Inhibă secreția somatotropinei prin: a) mecanism direct, (inluența asupra receptorilor somatostatinici, posibil preponderent SST_2 şi SST_5 ai adenohipofizei); b) mecanism indirect – acționează asupra receptorilor somatostatinici cu blocarea eliberării somatoliberinei din hipotalamus. Alte efecte: - diminuează eliberarea hormonului tireotrop din hipofiză şi a prolactinei; - micşorarea funcției exo-şi endocrine (secreția insulinei şi glucagonului) a pancreasului; - diminuarea activității secretorii a tubului digestiv (reduce formarea gastrinei, acidului clorhidric, secretinei, colecistochininei, peptidei intestinale vasoactive, enzimelor digestive, bicarbonatului); - vasoconstricție cu reducerea fluxului în rinichi, ficat, spină şi mucoasă gastro-intestinală; - diminuează motilitatea intestinală şi absorbția substanțelor nutritive din tubul digestiv cu instalarea malabsorbției cu steatoree, dispepsie, hipoclorhidrie, colelitiază şi diaree apoasă.
Indicațiile	**Tratamentul acromegaliei:** - în adenomele hipofizei (tirotropinome etc.) ca alternativă la tratamentul chirurgical; - pentru diagnosticul adenomelor hipofizare şi carcinoidelor. Octreotidul se indică: - în tratamentul tumorilor hormon secretoare ale sistemului gastro-entero-pancreatic (carcinoame, gastrinoame, sindromul Zolingher-Elisson, însulinoame, glucogonoame, somatoliberinoame); - tratamentul diareei apoase şi diabetice; - în calitate de hemostatic se poate utiliza în hemoragiile acute ale tractului gastro-intestinal (din varicele esofagiene, ulcerul gastric şi duodenal etc.); - fistule pancreatice, biliare şi intestinale; - diareea refractară la bolnavii cu SIDA.
Contraindicațiile.	- hipersensibilitate la preparat. Precauții: - monitorizarea dimensiunilor tumorii, precum şi a funcției vezicii biliare şi pancreasului, deoarece pot apărea colecistită, calculi biliari şi pancreatită.
Reacțiile adverse	- anorexie, greață, vomă; - colice, flatulență, diaree, steatoree. Rar: - cazuri de hepatita acută, hiperbilirubinemie, creşterea enzimelor hepatice, colestază, calculi biliari (la utilizare îndelungată); - la injectarea rapidă poate să survină bufeuri de căldură, iar uneori bradicardie; - la începutul tratamentului se poate diminua toleranța la glucoză, (micşorarea secreției insulinei) sau persista o hiperglicemie; - la bolnavii cu insulinom sunt posibile reacții hipoglicemice, atunci când mai marcat se inhibă secreția de somatotropină şi glucagon față de cea de insulină.

HIPOFIZA
(hormonii)

lobul anterior (adenohipofiza)						*inter-mediar*	*posterior (neurohipofiză)*	
cortico-tropină	*tireo-tropină*	*foliculo-stimulant*	*luteini-zant*	*somato-tropină*	*prolacto-tropină*	*Melano-tropină*	*oxitocină*	*vasopresină*
Preparate hormonale								
Cortico-tropină, Cozin-tropină	**Tiro-tropină**	**Gonado-tropină de meno-pauză**	**Gonado-tropină, corio-nică**	**Somato-tropină, soma-trem**	**Lactină**	**Inter-medină, Mela-xen**	**Oxitocină, Demoxi-tocină**	**Vasopresină, Desmo-presină, Felipresină**
							Pituitrină, Adiurecrină	






HORMONUL SOMATOTROP
METABOLISMUL LIPIDIC
acţiune tranzitorie similară insulinei (30-40 min.)
în cantităţi exagerate
Intensificarea proceselor de lipogeneză
Se intensifică procesele de lipoliză cu mobilizarea lipidelor din depo, ce duce la mărirea concentraţiei acizilor liberi graşi în plasmă, în caz de hipoinsulinemie – la mărirea concentraţiei corpilor cetonici în sânge.
HORMONUL SOMATOTROP
METABOLISMUL GLUCIDIC
acţiune scurtă similară insulinei (30-40 min.)
exces permanent de STH – acţiune diabetogenă
Măreşte captarea şi utilizarea glucozei de adipocite şi duce la o scădere a glucozei în sânge.
Scade utilizarea glucozei de către ţesutul adipos şi muşchi
Creşte gluconeogeneza în ficat.
Stimulează celulele alfa cu secreţia glucagonului.
Rezistenţa la insulină cu micşorarea numărului receptorilor insulinici din cauza hiperinsulinemiei.
Creşte secreţia de insulină cu micşorarea ulterioară a funcţiei celulelor beta şi hipoinsulinemie sau insuficienţă absolută de insulină.
Măreşte inactivarea insulinei de către enzime.
HORMONUL SOMATOTROP
METABOLISMUL PROTEIC
Intensifică sinteza proteinelor în oase, cartilaje, muşchi, ficat şi alte organe.
Creşte cantitatea totală a ARN, sinteza ADN şi numărul total de celule.
Creşte activitatea ornitindecarboxilazei, care domină sinteza poliaminelor şi ADN, dependent de ARN – polimerază.
Intensifică creşterea oaselor în lungime, lăţime, grosime; creşterea muşchilor şi organelor interne (cordul, plămânii, ficatul, rinichii, intestinele etc).
Sporeşte transportul aminoacizilor prin membrana celulei.
Micşorează catabolismul proteinelor – bilanţ azotat pozitiv.

CORTICOTROPINA (ACTH)

Proprietățile farmacologice	CORTICOTROPINA (ACTH)
Mecanismul de acțiune	ACTH-ul sau preparatele corticotropinei + receptorii specifici ai corticosuprarenalelor cuplați cu proteina G_s, → stimulează adenilatciclază, → creşterea AMPc - mesager secundar responsabil de efectele ACTH-ului
Efectele	Corticosuprarenalele reacționează la ACTH prin 2 faze: - în prima fază (durează secunde sau minute) are loc aportul de colesterol către enzimele respective ce transferă colesterolul în pregnenolon (etapă limitată în sinteza steroizilor); - în faza a doua (durează ore sau zile) se stimulează steroidogeneza în corticosuprarenale. - se stimulează preponderent secreția corticosteroizilor (hidrocortizonului) şi mai puțin a androgenilor. - asupra producției aldosteronului acțiunea e minimă şi foarte scurtă, deoarece biosinteza lui are mecanism independent; - efectele corticotropinelor se suprapun în mare măsură celor ale hirdocortizonului; - corticotropinele în afara efectelor hidrocortizonului mai provoacă pigmentarea pielii (la doze mari, datorită stimulării melanocitelor); lipoliză la nivelul țesutului adipos (doze mari) .
Indicațiile	a) Cu scop diagnostic în: - evidențierea insuficienței corticosuprarenalelor (boala Adison); - diagnosticul diferențial al hiperplaziei congenitale tardive a corticosuprarenalelor şi hiperandrogenismul testicular; - elucidarea deficitului 21-hidroxilazei, 11-hidroxilazei. b) Cu scop curativ, corticotropina se indică în aceleaşi cazuri ca şi glucocorticoizii. c) Uneori corticotropina şi analogii ei se indică: - pentru preîntâmpinarea sindromului de lipsă a glucocorticoizilor, - în hidroencefalie, traume craniocerebrale, coree; - parkinsonism, epilepsie, deoarece preparatul e capabil să provoace unele efecte proprii, indiferente de secreția glucocorticoizilor (ameliorează fluxul cerebral şi funcțiile corelative ale sistemului extrapiramidal)
Reațiile adverse	- de regulă, asemănătoare cu ale corticosteroizilor (la doze mari-sindromul Cuşing iatrogen). Mai puțin frecvente sunt: ulcerațiile, atrofia pieii, intensificarea catabolismului proteic etc.
Farmacocinetica	- se administrează i/m şi i/v.; - corticotropina se inactivează în ficat şi rinichi; - perioada de înjumătățire în sânge este de 20 min.; - prin urină se elimină o cantitate mică sub formă neschimbată. Efectul corticotropinei după injectarea i/m durează 6-8 ore din care cauză se indică de 3-4 ori pe zi. Formele prolongate (tetracozactid-depo) acționează până la 18 ore şi se prescriu numai i/m odată pe zi.

GONADOTROPINELE

Parametrii	**Caracterizarea**
Mecanismul de acțiune	Gonadotropinele, fie prin FSH sau LH, + receptorii membranari ai celulelor-țintă care sunt cuplați prin proteina G_s cu activarea adenilatciclazei şi creşterea AMPc în celule, mesager secundar ce comandă anumite efecte biologice.
Efectele	***FSH la femei induce:*** - dezvoltarea şi maturarea foliculilor ovarieni; - activează aromataza celulelor granulocitare cu sinteza estradiolului, - împreună cu LH stimulează sinteza şi secreția estrogenilor de celulele foliculare. ***La bărbați, FSH:*** - stimulează gametogeneza, respectiv producția de spermatozoizi. ***LH la femei:*** - declanşează ovulația; - stimulează sinteza şi secreția progesteronului; - induce formarea corpului galben; - contribuie la implantarea ovulului şi menține dezvoltarea placentei. ***La bărbați, LH induce:*** - sinteza şi secreția de testosteron de către celulele interstițiale. La gravide, gonadotropina corionică are acțiune predominant de tip LH cu favorizarea menținerii corpului galben şi secreției progesteronului până în luna a III-a a sarcinii, când placenta preia funcția secretorie de hormoni feminini.
Indicațiile	- inducerea fertilității la femeile cu insuficiență a secreției de gonadotrofine endogene (hipogonadism hipotalamic sau hipofizar); - tratamentul femeilor cu sterilitate în vederea fertilității în vitro; - la pacientele cu amenoree sau cicluri anovulatorii, cu galactoree sau hirsutism; - la bărbați, pentru tratamentul hipogonadismului prin hipopituitarism; - pentru diagnosticul diferențial al criptorhisdimului şi pseudocriptorhismului; - pentru diagnosticul diferențial al retenției constituționale de dezvoltare sexuală şi hipogonadismul hipogonadotropic; - hipogonadism hipotalamic sau hipofizar la bărbați (criptorhidism, eunucoidism, hipoplazia testiculelor, statura mică hipofizară cu infantilism sexual, oligoastenospermie, azoospermie).
Contraindi-cațiile	- tumori hipofizare; - tumori gonadice; - femei până la 18 ani. - polichistoza ovarelor; - accidente tromboembolice; La utilizarea preparatelor respective este necesar un control ginecologic pentru excluderea sarcinii şi afecțiunilor ovariene, uterine sau tubare. În cazul sângerărilor uterine e necesar de exclus cancerul uterului.
Reacțiile adverse	Gonadotropinele, îndeosebi cele de menopauză, pot provoca reacții adverse, de aceea trebuie administrate sub control riguros. Se pot constata: **sindromul de stimulare excesivă a ovalelor**: - inițial, are loc eliminarea prin urină a unei cantități mari de estrogen şi pregnandiol cu mărirea volumului ovalelor care devin dureroase cu formarea de chisturi; - dacă medicația nu este întreruptă apar dureri cu distensie pelvioabdominală şi în cazuri extreme – ascită, hidrotorax, hemoconcentrare, hipovolemie până la şoc, hiperaldosteronism secundar, există riscul rupturii de ovar cu hemoragie. **Alte reacții adverse:** - accidente tromboembolice, îndeosebi la suprodozare; - graviditate multiplă, avorturi; - febră, cefalee, depresie; - edeme alergice; - dureri în locul injecției. **La bărbați** se poate dezvolta: - dezvoltare, sexuală precoce; - ginecomastie; - creşterea excesivă a volumului testiculelor, retenția ajungerii lor în scrot.
Farmacocine-tica	- gonadotropinele se administrează i/m, soluția fiind pregătită nemijlocit înainte de injectare din cauza instabilității; - se absorb bine din locul administrării; - la a 7-12 zi concentrația FSH este de 2 ori mai mare ca inițial, iar a LH de 1,5 ori; -preparatele se metabolizează în organism şi se elimină prin urină; - frecvența administrării depinde de patologie şi scop.

SOMATOTROPINA (STH)

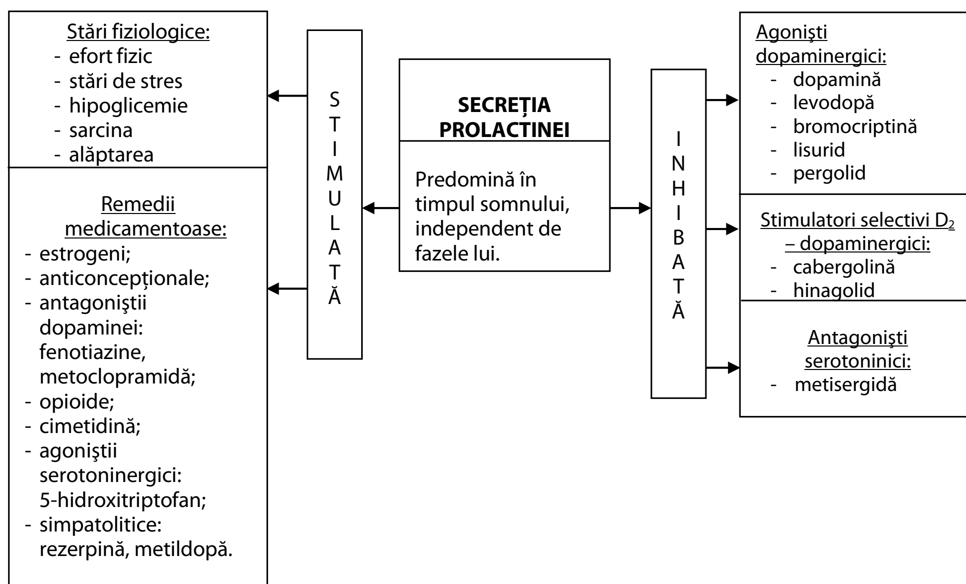
Parametrii	**Caracterizarea**
Mecanismul de acțiune	Somatotropina influențează asupra receptorilor membranari din celulele – țintă cuplați cu moleculele de tirozinkinaze citoplasmatice (JAK2) care se activează şi se fosforilează. Ulterior, are loc fosforilarea tirozinei proteinelor citoplasmatice ce asigură transmisia semnalului. Printre acestea se enumără: factorul de transcripție STAT; proteina de adaptare SHC; proteinele IRS-1 şi IRS-2 (substraturile receptorilor insulinei). Factorul de transcripție STAT influențează în nucleu asupra expresiei genelor. Prin proteinele de adaptare (SHC şi Grb2) se stimulează activatorul proteinelor ce fosforilează proteinele plasmatice cu stimularea proteinkinazei mitogene şi expresia genelor. Proteina IRS-1, mai activă ca IRS-2, în celule activează fosfatidilinozitol-3-kinaza ce creşte transportul glucozei în celule Efectul anabolic şi de influență asupra creşterii somatotropinei este determinat de secreția IRS-1 şui IRS-2. IRS-1 se formează preponderent în ficat , dar şi în alte organe, şi poate exercita acțiune paracrină şi autocrină asupra proliferării celulelor. IRS-1 se cuplează cu proteinele plasmatice care nu numai că participă la transportul, dar pot determina şi influența asupra celulelor. Proteina IRS-1 interacționează cu receptorii membranari (similari insulinei) ce posedă activitate tirozinkinazică. Cu aceştea poate interacționa şi IRS-2 şi insulina, dar ultima are o afinitate de 100 ori mai mică. Receptorul pentru IRS-2 este localizat preponderent intracelular şi este activat numai de IRS-2, care asigură, direcționează hidrolazele acide şi alte glicoproteide din aparatul Golgi în lizozomi.
Efectele	**directe sau metabolice** (care survin rapid, în câteva secunde sau minute): - se caracterizează inițial, prin cele de tip insulinic (creşte captarea glucozei, aminoacizilor şi inhibarea lipolizei); - peste câteva ore – de tip anti-insulinic (micşorarea captării glucozei şi stimularea lipolizei). Aceste efecte sunt importante pentru adaptarea la post, la stările de hipoglicemie, la efort şi la stres. Printre efectele metabolice se pot constata: - retenția lichidului, a iodului şi sărurilor minerale; - creşterea absorbției calciului din tubul digestiv. **indirecte sau anabolice** (se evidențiază mai tardiv, peste câteva minute sau ore) şi sunt cauzate de somatomedine ce se formează din somatotropină în ficat şi muşchii scheletici: somatomedinele (factorii insulinici I şi II) stimulează sinteza ADN, ARN şi respectiv proliferarea-celulelor, creşterea cartilajelor. Ca urmare, se constată creşterea țesuturilor, organelor şi oaselor în lungime. Ultimul efect este cauzat de intensificarea captării sulfaților de către cartilagiu şi includerea lor în chondroitinsulfat cu intensificarea trecerii prolinei în hidroxiprolină, care este componentul colagenului.
Indicațiile	- nanismul hipofizar; - sindromul Şereşevschi – Turner; - plăgi şi fisuri cu regenerare lentă; - nanism pituitar.
Contraindi-cațiile	- tumori, inclusiv a creierului; - graviditate, lactație; - hipersensibilitate la preparat şi solvenți. - în hipertiroidism; Se prescriu cu precauție: - la bolnavii cu diabet zaharat; - în tratamentul cu glucocorticoizi, antitiroidiene (antagonism cu somatotropinele).
Reacțiile adverse	- reacții alergice (urticarie, erupții cutanate etc.), - reacții locale (dureri trecătoare, hiperemie, anestezie în locul injectării, lipoatrofie în cazul injectării repetate în acelaşi loc); - provocarea diabetului la pacienții cu prediabet sau diabet nemanifest; - accentuarea hipotiroidiei; - leucoză; - neurologice (cefalee, iritabilitate, slăbiciune, dureri în membrele inferioare, claudicație).
Farmacoci-netica	- somatotropina şi somatremul se administrează s/c sau i/m pe seară, se pregătesc extempore în apă injectabilă sau soluție 0,25% procaină; - concentrația maximă în ser se stabileşte peste 2-4 ore; - efectul se menține 36 ore, $T_{0,5}$ în sânge – 20 – 25 min.; - se elimină preponderent prin rinichi

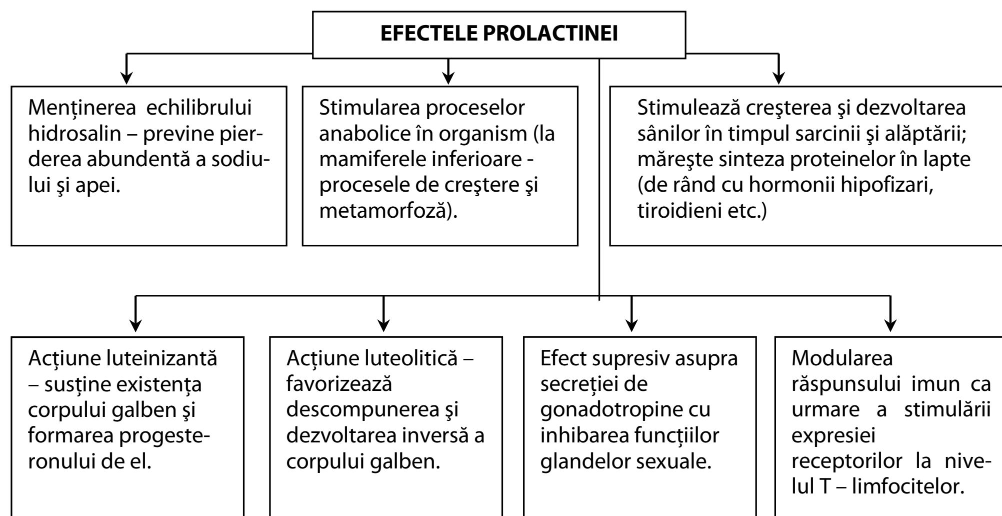
TIROTROPINA (tirotrofina, TTH)

Proprietățile farmacologice	**Tirotropina (tirotrofina, TTH)**
Mecanismul de acțiune	Tirotropina + receptorii specifici de pe membrana celulelor foliculare tiroidiene cuplați prin proteina G cu adenilatciclaza. → creşterea nivelului AMPc → intensificarea captării iodului, sintezei şi eliberării hormonilor tiroidieni. În concentrații mari, la om, TTH activează fosfolipaza C ce hidrolizează fosfatidilinozitolul cu creşterea calciului şi activarea proteinkinazei C.
Efectele	- intensifică captarea iodului, sinteza şi eliberarea hormonilor tiroidieni; - preparatul măreşte dimensiunile tiroidei şi vascularizarea ei
Indicațiile	- pentru diagnosticul diferențial al hipotiroidismului primar şi secundar; - uneori în tratamentul unor cazuri selective de carcinom tiroidian cu metastaze pentru favorizarea captării iodului radioactiv cu influență distructivă a acestuia asupra tumorii; - în tratamentul hipotiroidismului secundar (hipofizar).
Reacțiile adverse	- iritare locală şi dureri în locul administrării; - simptoame de hipertiroidism (precauție la cardiaci); - dereglări dispeptice (greață, vomă); - reacții alergice.
Farmacocinetica	- după administrarea i/m sau s/c perioada de înjumătățire constituie o oră; - se supune biotransformării în rinichi.

PROLACTINA

- peptidă hormonală secretată de celulele acidofile lactotrofe din adenohipofiză şi din țesutul placentar;
- după structură este asemănătoare cu somatotropina;
- secreția hipofizară este controlată de un hormon inhibitor al eliberării de prolactină (P-RIH), produs de neuronii peptidergici din hipotalamus stimulați dopaminergic;
- nivelul plasmatic este de 5-10 ng /ml, mai mare în preajma naşterii şi alăptării (la bărbați nivelele sunt puțin mai mici).





PROLACTINA

Parametrii	**Caracterizarea**
Mecanismul de acțiune	Receptorii pentru prolactină sunt situați în multe țesuturi, pe celule de diferite tipuri şi fac parte din aceeaşi famile ca şi receptorii pentru STH şi citokine. Prolactina, spre deosebire de STH şi lactogenul placentar, se cuplează doar cu receptorii săi specifici de câteva tipuri. Hormonul interacționează simultan cu 2 receptori, cu activarea kinazelor citoplasmatice (JAK2), iar acestea din urmă fosforilează şi transportă în nucleu factorul de transcripție STAT5.
Efectele	- creşterea şi dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii şi lactației; - secreția laptelui, precum şi sinteza proteinelor şi lactozei în lapte; - menține corpul galben şi exercită efect supresiv asupra secreției de gonadotropină, cu inhibarea funcțiilor glandelor sexuale; - modulează răspunsul imun ca urmare a expresiei receptorilor la nivelul T-limfocitelor.
Indicațiile	Indicația principală a prolactinei este hipolactația. Se administrează i/m soluția pregătită ex tempoare pe apă injectabilă. Perioada de înjumătățire în plasmă este de 20 min. Se indică 1-2 ori/zi.
Reacțiile adverse	Preparatul poate provoca reacții alergice.

PREPARATELE CE PROVOACĂ HIPERPROLACTINEMIE

Denumirea internațională	*Denumirea comercială*	*Denumirea internațională*	*Denumirea comercială*
<u>*Neurolepticele*</u> - Clorpromazină - Butirofenol - Pimozid	 Profenina, Megafen, etc. Haloperidol, Haldol. Antalon, Orap, Opiran	<u>*Hormonii*</u> - Estrogenii - TRH - Ciproteron acetat - Calcitonină	 TRH-Berlin-hemi Androcur Calcitonin-Sandoz
<u>*Antidepresivele*</u> - Imipramină - Amitriptilină	 Antidepresin, Imizin, etc. Apo- Amitriptilina, Laroyil	<u>*Opioidele*</u> - Morfină	 Morfina clorhidrat
<u>*Remediile antihipertensive*</u> - Alfa –metildopa - Rezerpină	 Dogepit, Presinol. Reusedan, Serpazil, Triniton	*Alte grupe* - Metoclopramidă - Cimetidină	 Cerucal, Gastronerton. Altramet, Asiloc; Cimehexa, Togamet etc.

INHIBITORII SECREȚIEI PROLACTINEI

Parametrii	***Inhibitorii secreției prolactinei***
Preparatele	- Bromocriptină (parlodel, serocriptina, bromergon, lactodel etc.); - Cabergolină (dosbinex); - Lisurid (lizenil); - Hinagolid (quinagolide, norprolac etc.).
Mecanismul de acțiune	- sunt agonişti dopaminergici (posibil D_2) cu diminuarea secreției de prolactină şi somatotropină; - posedă acțiune antiserotoninergică (lisurid).
Indicațiile	- hiperprolactinemie: ▪ sindromul galactoree-amenoree; ▪ micro- şi (sau) macroadenome hipofizare; ▪ sterilitatea la femei; ▪ hipogonadism la bărbați cu impotență şi oligospermie. - acromegalie; - prevenirea angorjării sânilor postpartum şi atunci când este necesară suprimarea lactației - mastită post-partum; - sindromul premenstrual; - tumori benigne a glandei mamare. } bromocriptină - parkinsonism
Regimul de dozare	<u>Sindromul galactoree- amenoree idiopatic:</u> a) *Bromocriptina* - de regulă 2,5 mg 3 ori /zi (se începe cu 2,5 mg la masa de seară şi se adaugă încă 2,5 mg la 3 zile, la mese).Uneori sunt necesare doze de 15 mg/zi. b) *Hinagolidul* - doza inițială constituie 0,025 mg o dată în zi 3- zile, apoi 0,05 mg/zi – 3 zile şi din ziua a 7 – 0,075 mg/ zi. La necesitate, doza se măreşte până la 0,15 sau 0,3 mg, cu un interval de cel puțin o săptămână. c) *Lisuridul* – inițial 0,005 mg (1/4 comprimat) test – doza. În caz de suportare bună, această doză se dublează şi se indică de 4 ori /zi, nu mai puțin de un ciclu menstrual. <u>Micro-macroadenome hipofizare(prolactinome)</u> a) *Bromocriptina* - ½ comprimat (0,025g) 2-3 ori / zi cu creşterea treptată până la câteva comprimate pe zi. b) *Lisuridul* – până la 4 mg /zi. <u>Suprimarea lactației</u> a) *Bromocriptina* – ½ comprimat la dejun şi cină, apoi 1 comprimat la dejun şi cină – 14 zile. În caz că după suspendare (2-3 zile), apare o lactație neînsemnată – se recomandă acelaşi tratament încă 7 zile. În hipertrofia glandei mamare în perioada postpartum se indică o doză unică de un comprimat. În caz de necesitate, doza se repetă peste 6 – 12 ore. Aceasta nu suprimă lactația. b) *Lisuridul* – 2-4 comprimate (0,025 mg / comprimat) 3 ori /zi 1- 3 săptămâni.
Reacțiile adverse	<u>*Bromocriptina*</u> : a) în primele zile: amețeli oboseală, greață, iar în doze mari – vomă şi hipotensiune ortostatică; b) în tratamentul de durată cu doze mari: - constipație (relativ frecvent); - uscăciunea gurii; - tulburări vizuale; - tulburări vasculospastice de tip Raynaud; - angină pectorală; - ulcer şi sângerări digestive; - hiperkinezie şi tulburări psihice; - pleurită exudativă; - convulsii; - reacții alergice. <u>Lisuridul</u> – *asemănător ca la bromocriptină.* <u>*Hinagolidul*</u> – în primele zile: cefalee, amețeli, oboseală, greață, voma, mai rar – somnolență; La tratament de durată: - anorexie; - diaree; - constipație; - hipotensiune; - colaps; - rinită.

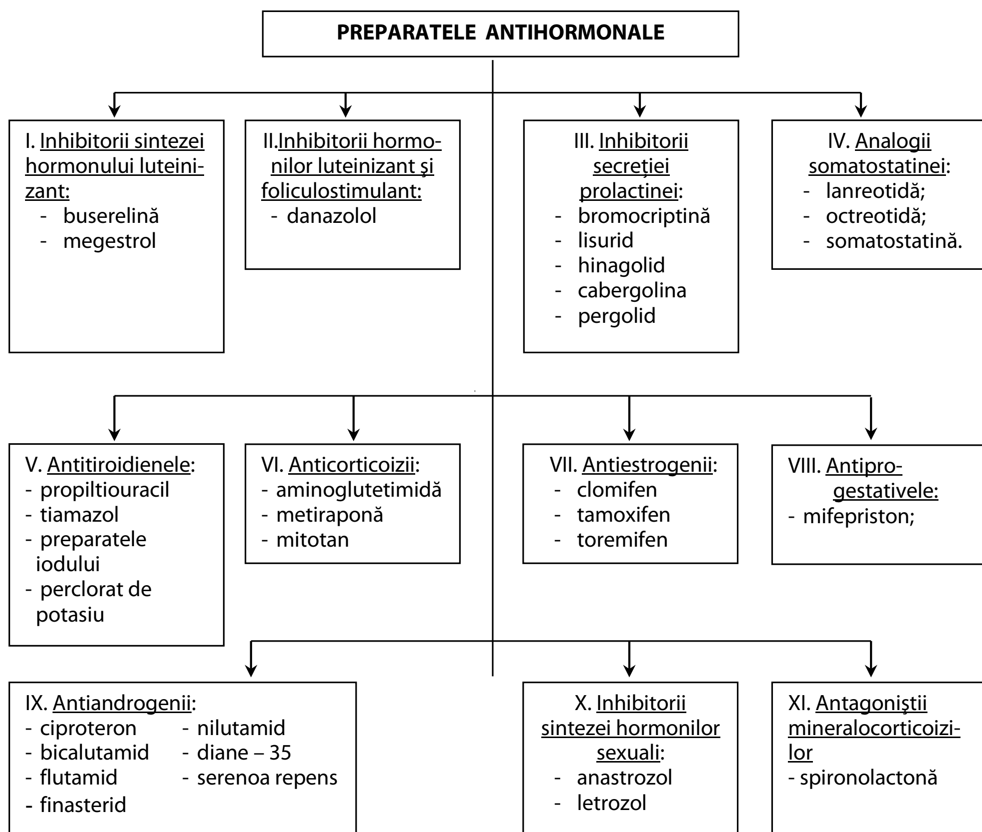
UROFOLITROPINA

Parametrii	***Urofolitropina (urofolitporinum, metrodin, hormonul foliculostimulant -FSH).***
Farmacodinamia	- FSH stimulează creşterea şi maturizarea foliculilor ovarieni; - creşte nivelul estrogenilor; - stimulează proliferarea endometrului; - nu exercită acțiune luteinizantă.
Indicațiile	- stimularea creşterii foliculilor ovarieni: 1) la femeile ce suferă de sterilitate în dereglări hipotalamo-hipofizare (stimularea creşterii unui folicul dominant); 2) în cazul efectuării metodelor adjuvante reproductive pentru survenirea fecundării (stimularea creşterii foliculilor multipli).
Contraindicațiile	- hipersensibilitate la preparat; - majorarea persistentă a ovarelor sau apariția chistului; - anomaliile dezvoltării organelor sexuale sau miom uterin; - cancer ovarian, uterin sau mamar; - insuficiența primară a ovarelor; - sângerări ginecologice de proveniență neclară; - sarcina; - perioada alăptării.
Regimul de dozare	- Se administrează i/m. Soluția se pregăteşte ex tempore. Într-un ml solvent se poate dizolva până la 5 fiole cu substanță activă. Soluția se foloseşte imediat. <u>În cazul sterilității cauzate de dereglări hipotalamo-hipofizare:</u> Tratamentul începe cu doze individuale, durata tratamentului se stabileşte în baza cercetării ultrasonografice a ovarelor, determinării nivelului estrogenilor în sânge şi urină, examenului clinic. Despre maturizarea foliculilor se judecă după nivelul estrogenilor. Introducerea urofolitropinei continuă până la atingerea unui nivel adecvat al estrogenilor, luând în considerație următorii indici: a) Dacă excreția estrogenilor prin urină este mai mică de 180 mmol/24 ore sau nivelul 17 beta-estradiolului în plasmă este mai mic de 1100 pmol/l maturizarea foliculilor se consideră neadecvată. b) Dacă excreția estrogenilor prin urină este egală sau depăşeşte 510 mmol /24 ore sau nivelul 17-beta-estradiolului este egal sau depăşeşte 3000 pmol/l este pericol de hiperstimulare ale ovarelor.
Regimul de dozare	<u>*Se folosesc 2 scheme diferite de administrare*</u> : Administrarea zilnică a preparatului. Tratamentul începe în primele 7 zile ale ciclului. Injecțiile zilnice a 75 UI continuă până la estimarea reacției adecvate a ovarelor prin metodele descrise. Maturizarea foliculilor, de obicei, se atinge timp de 7-12 zile de tratament. În cazul lipsei reacției adecvate a ovarelor, doza se creşte treptat, însă nu mai mult de 150 UI sub control medical riguros. I. Injectarea preparatului peste o zi. Doza inițială pentru 24 ore constituie 225-375 UI. Dacă stimularea ovarelor nu este adecvată, doza poate fi treptat mărită. După tratamentul conform uneia din scheme şi căpătarea reacției adecvate a ovarelor (nivelul 17-beta estradiolului în sânge), în aceeaşi zi sau în următoarea zi se efectuează injectarea unică a gonadotropinei corionice umane (de exemplu: *profazi* 10.000 UI), ce sporeşte nivelui LH care stimulează expulsarea ovocitului matur. Condiții optimale pentru fecundare vor fi dacă pacienta va avea contact sexual în ziua injectării *Profazi* sau următoarele 2-3 zile. Dacă ovulația are loc, iar sarcina nu survine, administrarea urofolitropinei poate fi repetată după una din scheme încă cel puțin două cicluri. Dacă e necesară atingerea stării de "*supraovulație",* cu stimularea creşterii mai multor foliculi, durata administrării preparatului poate fi mai mare decât cea indicată mai sus.
Reacțiile adverse	- dureri în locul injectării; - manifestări gastrointestinale: dureri în epigastru, meteorism; - mărirea moderată a ovarelor şi formarea chisturilor; - sindrom de hipertensiune a ovarelor; dureri în partea inferioară a abdomenului, greață, voma, creşterea masei corporale; - hipovolemie, disbalanță electrolitică, ascită, hidroperitoneum, hidrotorax, sindrom tromboembolic; - febră, artralgii, dureri în glandele mamare.

ANALOGII VASOPRESINEI

Parametrii	**Caracterizarea**
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Vasopresina interacționează cu receptorii vasopresinici de tip V_1 (V_{1a} şi V_{1b}) şi V_2. Vasopresina + V_{1a} – receptorii din musculatura netedă vasculară, miometru, hepatocite, trombocite, celulele medulare interstițiale renale, celulele epiteliale ale tubilor colectori, splină, testicule, SNC prin intermediul Ca, → activarea fosfolipazei C → scindarea fosfatidilinozitolului → inozitol trifosfat şi diacilglicerol. Inozitolul trifosfat →la eliberarea Ca^{++} din depo şi ↑ influxului de Ca → ↑concentrației lui intracelulare → activarea mai multor proteine. Diacilglicerolul se poate forma în celulă şi în rezultatul activării de V_1 – receptori a fosfolipazei D cu fosforilarea ulterioară a proteinelor. Vasopresina + V_1 – receptorii → activarea fosfolipazei A_2 → inițierea ciclului acidului arahidonic → sinteza prostaglandinelor şi altor eucosanoide. Aceste mecanisme sunt responsabile, în fond, de vasoconstricție, glicogenoliză, agregarea plachetelor, hipertrofia celulelor musculaturii netede. Vasopresina → V_2 – receptorilor din celulele principale ale tubilor renali + proteina G_s → stimularea adenilat ciclazei → ↑ AMPc intracelular şi activarea protein-kinazelor (A) → fostorilarea proteinelor ce modifică permeabilitatea membranei apicale, cu creşterea permeabilității pentru apă.
Efectele	**În tubii colectori:** crește permeabilitatea lor cu reabsorbția pasivă, conform gradientului de concentrație dintre urina hipotonă şi lichidul extracelular (hipertonia extracelulară se datoreşte reabsorbției sării fără apă în ansa Henle ascendentă). Acest mecanism permite adaptarea, în condiții de deshidratare şi hipovolemie, respectiv de hiperhidratare şi hipervolemie, asigurând conservarea sau eliminarea apei. PG care se formează în interstițiul medular, inhibă acțiunea renală a vasopresinei. AINS, invers – favorizează efectul antidiuretic. Clorpropamida inhibă diureza apoasă, de asemenea, printr-un astfel de mecanism. În insuficiența secreției de vasopresină osmolaritarea uirnei este mică (chiar până la 50 mOsm/kg), se elimină o urină diluată, şi invers la administrarea vasopresinei osmolaritatea urinei creşte şi producția apei libere este negativă.
	În vasele sanguine are loc: - vasoconstricție generalizată cu ↑ PA; - vasoconstricție coronariană → ischemie miocardică cu angină pectorală şi infarct miocardic precum şi aritmii.
	În musculatura netedă a tubului digestiv → constricția cu creşterea peristaltismului intestinal → combaterea distensiei abdominale, ileusului postoperator, expulsarea gazelor înaintea examenului radiologic.
	Asupra coagulării sângelui influențează, prin creşterea concentrației factorului VIII (deficitar la hemofilici) şi fact. Willebrand, prin secreția lor de hepatocite şi endoteliul vascular respectiv.
	Experimental s-a dovedit favorizarea proceselor de învățare şi memorizare.
Indicațiile	- diabet insipid central (cauza- insuficiența neurohipofizară de vasopresină); - diagnosticul diferențial între diabetul insipid central şi polidipsia psihogenă primară; - diagnosticul diferențial între diabetul insipid central şi diabetul insipid nefrogen; - enureza nocturnă la copii (desmopresina); - pregătirea bolnavilor cu hemofilie în vederea unor intervenții chirurgicale minore.
Contraindi-cațiile	- angina pectorală, infarctul miocardic; - aritmiile cardiace; - hipertensiunea arterială; - insuficiența renală acută; - polidipsia psihogenă
Farmacoci-netica	Vasopresina, sub formă de soluție uleioasă, se injectează i/m, cu formarea unui depozit. Efectul survine peste 2-4 ore şi se menține 1-3 zile, din care cauză este preferată în formele centrale de diabet insipid cu evoluție cronică. Lipresina se foloseşte, sub formă de aerosol nazal, cu un efect scurt (3-4 ore), ce necesită 4-6 prize/zi, ultima nemijlocit înainte de somn. Desmopresina are un efect mai durabil ca lipresina:sub formă de aerosol nazal- 8-24 ore, sau sub formă injectabilă (i/v şi s/c) 8-12 ore.

1	2
Regimul de dozare	Vasopresina tanat, în diabetul insipid central, administrată sub formă de suspensie uleioasă i/m, formează un depozit util în evoluția cronică. Doza obişnuită – 1,5-5u (efectul de inhibare a diurezei se instalează peste 2-4 ore şi se menține 1-3 zile). Lipresina (8-lizin vazopresina) este de ales în formele grave de diabet insipid, când se administrează intranazal câte 8u/doză (efectul durează 3-4 ore) de 4-6 ori/zi, ultima doză nemijlocit înainte de calculare. Desmopresina diacetat (adiuretin, minirin) este considerată ca medicament de elecție în tratamentul diabetului insipid central. Are o acțiune specifică față de V_2 – receptori. Se administrează sub formă de soluție apoasă sau spray nazal în doze de 5-40 mcg (1-8 picături) 1-3 ori/zi (efectul se dezvoltă peste o oră şi se menține 8-24 ore). Se încearcă obținerea efectului prin administrarea unei doze seara, iar la nevoie – dimineața şi la prânz. Formele injectabile (i/v sau s/c) – câte 2-4 mcg la 8-12 ore. Administrată oral, în doze de 20 ori mai mari decât cele intranazale, poate determina beneficii la copii cu enureză.
Reacțiile adverse	**efectele extrarenale**. - vasoconstricție sistemică → creşterea presiunii arteriale (în plus şi efectul renal de retenție a apei), dereglări ale circulației periferice (gangrenă); - vasoconstricție coronariană → ischemia miocardului cu accese de angină pectorală, aritmii; - greață, tenesme, dureri abdominale prin spasmuri intestinale sau uterine; - rar – reacții alergice (de la urticarie la şoc anafilactic); - cefalee. Administrarea intranazală poate fi responsabilă de: - iritare cu senzație de înțepături; - congestie cu uscăciunea mucoaselor, prurit, edem, rinoree şi ulcerații.



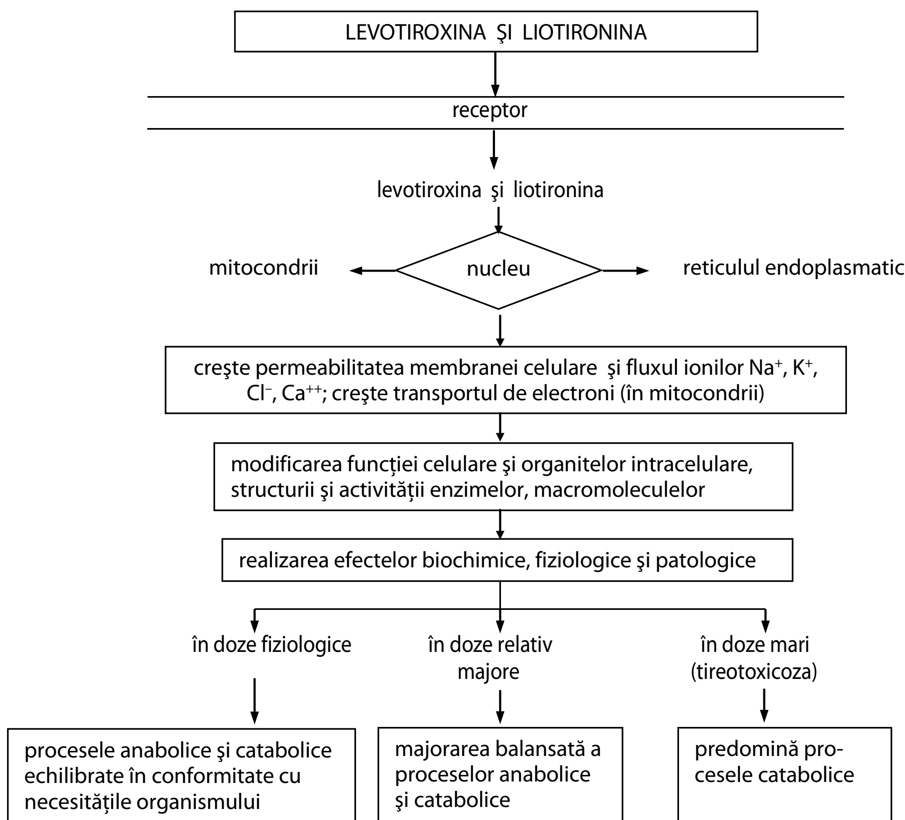
PREPARATELE HORMONALE ALE GLANDEI TIROIDE

- Levotiroxina sodică (tiroxina, euterox, tiro-4 etc.)
- Liotironina (triiodtironin, tiroton etc.)
- Tireoidina
- Preparate combinate:
  a) tireotom(T3+T4) şi tireotom forte
  b) tireocomb (T3+T4 + KI)
  c) novotiral (T3+T4)
  d) iodtirox (T3+T4)

PREPARATELE SE DEOSEBESC DUPĂ ÎNCEPUTUL, DURATA ACȚIUNII ŞI EFECTUL CLINIC STABIL

Preparatul	*Începutul acțiunii (ore)*	*Efectul clinic (zile)*	*Durata efectului după suspendare (săptămâni)*
Tireoidina	2 –5 zile	2 – 3 săptămâni	
Levotiroxina	12 – 14	10 – 15	2 – 3
Liotironina	4 – 8	1 – 3	1
Tireotom	6 – 8	2 – 3	
Tireocomb	6 – 8	2 – 3	
Novotiral	6 – 8	2 – 3	
Iodtirox	12- 14	10 – 15	2 – 3

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL REMEDIILOR TIROIDIENE



PREPARATELE HORMONALE ALE GLANDEI TIROIDE

Parametrii	*Preparatele hormonale ale glandei tiroide*
1	**2**
Mecanismul de acțiune.	Preparatele hormonale tiroidiene pot acționa la trei nivele. - Primul - penetrarea în celulă şi interacțiunea cu receptorii nucleari, inclusiv ADN, cu reglarea (majorarea sau micşorarea) expresiei genelor cu influența ulterioară a sintezei proteinelor. Acest mecanism este realizat preponderent de T_3 şi practic nu se manifestă la T_4. - al doilea - se realizează prin interacțiunea triiodtironinei cu receptorii membranei sau citoscheletului cu creşterea captării glucozei şi aminoacizilor de către celule, precum şi stimularea Na^+K^+-ATP-azei membranare. - al treilea - interacțiunea hormonilor tiroidieni cu receptorii din membrana mitocondriilor cu reglarea oxidărilor celulare.
Efectele	**1. Intensifică creşterea şi dezvoltarea** prin influența asupra proceselor metabolice în țesuturi, precum şi prin formarea şi eliberarea hormonilor de creştere. **2. Influența asupra SNC:** - dezvoltarea capacității intelectuale (insuficiența lor în cretinism duce la retenția ireversibilă a dezvoltării intelectuale); - sinteza mielinei (în hipotiroidism se dereglează mielinizarea) prin influența la nivelul genelor; - formarea lamininei în cerebel, proteina matricii extracelulare ce reglează migrarea neuronilor (în cretinism se constată tulburări structurale). **3. Influența asupra metabolismului bazal:** - creşte consumul de oxigen şi metabolismul energetic al tuturor țesuturilor şi organelor cu excepția creierului, retinei, splinei, plămânilor, gonadelor; - metabolismul bazal creşte (cu 60-100%) prin intensificarea fosforilării oxidative în celule şi activității enzimelor microzomiale; - amplificarea termogenezei cu acțiune calorigenă. **4. Influența asupra SCV:** - în cord creşte consumul de oxigen; - se dezvoltă efectul inotrop, cronotrop, dromotrop şi batmotrop pozitiv cu majorarea debitului cardiac, volumului sistolic şi presiunii arteriale; - în hipertiroidism se dezvoltă hipertrofia miocardului, iar în hipotiroidism – miocardiodistrofia cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng. **5. Influența asupra metabolismului.** **Metabolismul lipidic.** - stimulează trecerea colesterolului în acizi biliari cu reducerea hipercolesterolemiei (în hipotiroidism se constată hipercolesterolemie); - facilitează captarea LDL de hepatocite (în hipotiroidie este diminuat numărul receptorilor LDL pe hepatocite); - creşte sensibilitatea țesutului adipos cu stimularea lipolizei, cu majorarea în hipertiroidism a concentrației acizilor graşi liberi în plasmă; - reglează corelarea dintre beta-adrenoreceptori şi adenilatciclază în adipocite cu majorarea nivelului AMPc. Concentrația ultimului poate fi crescută şi de micşorarea activității fosfodieterazei. **Metabolismul glucidic.** - acțiune contrinsulară, cu hiperglicemie. Ultima este cauzată de mai multe mecanisme, printre care: dereglări la nivel postreceptional în ficat şi țesuturile periferice; creşterea absorbției glucozei din intestin (în tireotoxicoză); instalarea insulinorezistenței (în hipertiroidism); micşorarea rezervelor glicogenului în ficat şi țesuturile periferice; activarea gluconeogenezei; dezvoltarea hiperinsulinemiei compensatorii; - la pacienți se poate manifesta diabetul zaharat nediagnosticat sau creşte necesitatea în insulină în diabet zaharat tip1. **Metabolismul proteic.** - la doze mici – creşte sinteza proteinelor sau enzimelor; - la doze mari – se intensifică dezaminarea, cu instalarea unui bilanț azotat negativ.

1	2
Efectele	**6. Influența asupra tubului digestiv.** - cresc secreția de acid clorhidric şi pepsină; - stimulează peristaltismul. **7. Influența asupra oaselor.** **-** stimulează creşterea oaselor şi procesul de osteoliză.
Indicațiile	**tratament de substituție în**: - hipotiroidism (primar, secundar şi terțiar); - hipotiroidism congenital (cretinism); - hipotiroidism nemanifest (ascuns – creşte doar TTH); - tireoidita autoimună (boala Haşimoto) cu hipotiroidism; - coma în mixedem; - tireoidectomia totală în carcinom; - tireotoxicoză (în remisie, după sau în tratament cu tiamazol, pentru preîntâmpinarea efectului lui de guşă). **Cu scop de supresie se indică în**: - tireoidectomia parțială în guşa nodulară toxică; - guşa difuză netoxică; - guşa endemică; - carcinom tiroidian; - noduli funcționali.
Contraindi-cațiile	**Absolute(** în tratamentul de substituție, nu sunt)**.:** - hipertiroidismul, - tiroiditele; - cancerul tiroidian; **relative:** - infarctul acut de miocard; cardiopatia ischemică, aritmiile cardiac, hipertensiunea arterial, insuficiența cardiacă decompensată; - dereglările hepatice şi renale; - tuberculoza; - diabetul zaharat; - insuficiența suprarenalelor; - asocierea cu anticoagulantele indirecte, antidepresivele triciclice, insulina, antidiabeticele orale, glicozidele cardiace, colestiramina.
Farmacoci-netica	- levotiroxina are absorbție diferită şi limitată (35 - 80%), prepoderent în duoden şi intestinul subțire; - alimentele micşorează biodisponibilitatea preparatelor; - în sânge levotiroxina şi liotironina se transportă în stare cuplată cu o globulină specifică (99 %), care are o afinitate mai mare şi mai stabilă pentru tiroxină; - transtiretina este o prealbumină ce fixează doar T_4 şi are o concentrație mai mare ca globulina specifică; - la saturarea globulinei şi prealbuminei T_4 se poate cupla şi cu albuminele, ce posedă o afinitate redusă, precum şi cu apoproteinele lipoproteidelor cu densitate mare (HDL); - concentrația T_4 în sânge – 5-11 μg/100 ml, iar liberă – 1-2 ng/100ml (0,03%); în timp ce pentru T_3 constituie 95-190 ng/100 ml; iar liberă – 1,5 ng/100 ml (0,3%); - levotiroxina sau T_4 se consideră o formă neactivă, care în ficat, precum şi ca excepție în creier, inclusiv hipotalamus, se transformă în forma activă T_3, sub acțiunea 5^1– deiodinazei tip I, II şi III; - levotiroxina şi liotironina se metabolizează preponderent în ficat prin deiodare, dezaminare oxidativă şi conjugare; - se elimină prin bilă, în intestin conjugații parțial se hidrolizează şi mai departe participă în ciclul enterohepatic; - $T_{0,5}$ al levotiroxinei – este de 7 zile la eutiroidieni, 3 zile la hipertiroidieni, 14 zile la hipotiroidieni; - $T_{0,5}$ al liotironinei – constituie 1-2 zile.
Reacțiile adverse	- sudorație; - slăbiciune; - palpitații; - aritmii letale la doze mari; - meteorism; - dureri în abdomen de tipul colicii; - agravarea cardiopatiei ischemice, diabetului zaharat, insuficienței suprarenale; - osificare prematură a cartilajelor de creştere la copii.

PARAMETRII FARMACOCINETICI A LEVOTIROXINEI ŞI LIOTIRONINEI DUPĂ ADMINISTRAREA PERORALĂ UNICĂ (DUPĂ H. SCHAMBAH , 1988)

Parametrii	*Levotiroxina*	*Liotironina*
- Gradul de absorbție	60-80 %	90 -00%
- Picul absorbției	peste 4-6 ore	peste 2-3 ore
- Perioada de înjumătățire biologică	6-8 zile	1 zi
- Perioada de latență	3 zile	6-12 ore
- Acțiunea maximă	10-12 zile	2- 3 zile
- Durata acțiunii	1-3 săptămâni	5-10 zile
- Eficacitatea echivalentă	1 zi	4-5 zile

INFLUENȚA HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA ORGANELOR

SCV	Tubul digestiv	Rinichii	SNC	Oasele	Măduva osoasă	Ochii
ÎN HIPERTIROIDISM						
- creşte utilizarea O_2; - creşte automatismul cardiac şi conductibilitatea; - creşte frecvența şi forța contracțiilor cardiace; - creşte utilizarea ATP şi creatinfosfatului; - scade coeficientul eficace de acțiune; - mărirea sensibilității miocardului față de catecolamine; - vasodilatație.	- creşte utilizarea O_2 de către ficat; - creşte activitatea enzimelor ce sintetizează glicogenul; - cresc procesele glicolizei; - creşte AMPc în ficat; - activarea proceselor metabolice (e necesară o asigurare deplină cu proteine, vitamine, glucide); - diaree; - creşte secreția HCl.	- creşte filtrația glomerulară; - micşorarea reabsorbției în tubii renali; - mărirea eliminării (excreției) Ca^{2+} şi fosfaților în tireotoxicoză.	- excitabilitate; - iritabilitate; - insomnie; - tremor; - hiperchinezie.	- demineralizarea oaselor; - osteoporoză; - fibroză.	-hiperplazia eritropoietică.	-exoftalmie.
ÎN HIPOTIROIDISM						
- bradicardie; - micşorarea forței contracțiilor cardiace.	- constipații; - achilie.	- Pielea palidă cu descuamații.	- apatie; - micşorarea excitabilității; - slăbiciuni; - convulsii; - dereglări psihice (cretinism)	- întârzie maturizarea oaselor; - dereglarea osificării; - reținerea creşterii.	- anemie (megaloblastică pernicioasă)	dereglarea transformării carotinei în vit. A

DIAGNOSTICAREA ŞI TRATAMENTUL COMEI MIXEDEMICE

Factorii ce provoacă coma	Răcirea, infecții, traume, utilizarea sedativelor.
Simptoamele de bază	Dereglarea conştiinței, în asociere cu hipotermie (30⁰C), edem, infiltrația mucoasă a pielii şi țesutului subcutanat, bradicardie, bradipnoe, hiporeflexie, hipotonie, voltajul mic al ECG.
Terapia de urgență	Respirația asistată (hipercapnia), infuzia a NaCl cu 50 –100mg prednizolon sau 100-200mg hidrocortizon, cu adaosul de glucoză (500 ml).
Terapia de susținere	Levotiroxina i/v în jet sau liotironina câte 50 μg prin sondă gastrică fiecare 6-12 ore. Ulterior, timp de 10 zile se administrează i/v levotiroxină câte 100 μg în zi, apoi se trece la utilizarea perorală. Dozele se corijază în dependență de parametrii ECG, temperatura corpului, frecvența pulsului, gradul degradării cunoştinței.
Terapia simptomatică	Administrarea digitalicelor- în insuficiența cardiacă. Cu scop profilactic – antibiotice. De evitat încălzirea forțată.

INFLUENȚA MEDICAMENTELOR ASUPRA ACTIVITĂȚII HORMONILOR TIROIDIENI

Potențarea efectului		***Diminuarea efectului***	
Preparatele	***Mecanismul de acțiune***	***Preparatele***	***Mecanismul de acțiune***
Androgenii **Glucocorticoizii** **Salicilații** **Fenilbutazona** **Fenitoina** **Heparina**	Micşorarea nivelului de tireoglobulină Micşorarea nivelului de tireoglobulină Amplificarea decuplării de proteine Amplificarea decuplării de proteine Amplificarea decuplării de proteine Amplificarea decuplării de proteine	Acetozolamida Iodide (doze mari) Estrogenii Anticoncepționale orale Propranolol Fenobarbital	Inhibarea biosintezei / frânarea captării iodului. Inhibarea biosintezei şi eliminării din glandă şi transformării T_4 în T_3. Mărirea nivelului de tireoglobulină. Mărirea nivelului de tireoglobulină. Inhibarea transformării T_4 în T_3. Amplificarea metabolismului din cauza inducerii enzimelor hepatice.

PREPARATELE ANTITIROIDIENE

Preparate din diverse grupe, capabile direct sau indirect să deregleze sinteza, eliberarea şi acțiunea hormonilor tiroidieni

Clasificarea după mecanismul de acțiune	
I. Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele)	- metiltiouracil (tireostat I) - propiltiouracil (tireostat II) - tiamazol (mercazolil, metimazol etc.) - carbimazol (neomercazol, neotireostat etc.).
II. Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă	- perclorat de potasiu.
III. Preparatele care inhibă procesele de iodare şi eliberare a hormonilor tiroidieni:	- natriu şi kaliu iodid, soluția Lugol.
IV. Preparatele care micşorează eliberarea hormonilor din glanda tiroidă şi transformarea T_4 în T_3	- litiu carbonat.
V. Preparatele care distrug foliculii glandei tiroide	- Iod radioactiv.
VI. Preparatele cu mecanisme variate:	- beta-adrenoblocatele (propranolol etc). - diltiazem.

PREPARATELE CE DEREGLEAZĂ SINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI (TIOAMIDELE)

Parametrii	**Caracterizarea**
Mecanismul de acțiune	- blochează reacțiile catalizate de peroxidaza tiroidiană, respectiv – oxidarea şi transformarea iodului în iod organic, precum şi procesele de cuplare a moleculelor iodtirozinelor, dereglând în aşa fel sinteza tiroxinei şi triiodtironinei; - propiltiouracilul preîntâmpină trecerea T_4 în T_3 la periferie; - - tiamazolul – inhibă sinteza anticorpilor către receptorii tireotropinei în boala Grawes-Basedow.
Efectele	Efectul survine peste câteva zile sau săptămâni, timp în care se folosesc rezervele de hormoni. Această perioadă (latentă) e mai mică în formele grave de tirotoxicoză şi invers – este mai mare când glanda este mărită, are nodul sau pacientul a primit iod. Cel mai frecvent, efectul clinic stabil se dezvoltă peste 6-8 săptămâni.
Indicațiile	- guşa toxică difuză (boala Grawes-Basedow); - pregătirea pentru intervenție chirurgicală în caz de tirotoxicoză; - pregătirea pentru tratamentul cu preparatele iodului; - ca medicație adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului prin tiroid-ectomie sau prin iod radioactiv.
Contraindicațiile	- afecțiunile tiroidiene (tiroidite, cancer tiroidian); - leucopenie, lactație; - graviditatea constituie o contraindicație relativă (se estimează raportul risc/beneficiu).
Reacțiile adverse	- agranulocitoză; - erupția urtiformă, uneori hemoragică; - dureri şi ridoare în articulații, parestezii, cefalee; - greață, vomă, diaree; - pigmentarea pielii şi alopecie; Rar: - febra medicamentoasă; - leziuni hepatice şi renale, creşterea activității enzimelor hepatice; - în doze mari: - hipotiroidismul, manifestat prin: oboseală, crampe musculare, creşterea volumului glandei fără formarea de coloid, infiltrație mixedematoasă, mai ales la nivelul pleoapelor.
Farmacocinetica	Tioamidele se caracterizează prin: - absorbție rapidă şi bună din intestin (20-30 min.); - cumulare selectivă în glanda tiroidă; - penetrează placenta şi epiteliul glandei mamare; - propiltiouracilul se cuplează intens cu proteinele plasmatice; - $T_{0,5}$ în plasmă este scurt (2-6 ore), iar în glanda tiroidă - mai mare (7 ore – propiltiouracil şi 24-48 ore – tiamazol); - - se metabolizează în ficat şi se elimină prin urină. Metabolitul activ al tiamazolului este carbimazolul.

PREPARATELE CARE INHIBĂ PROCESELE DE IODARE ŞI ELIBERARE A HORMONILOR TIROIDIENI	
Parametrii	**Caracterizarea**
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Iodura de sodiu şi potasiu, soluția Lugol la doze peste 6 mg/zi pot: - bloca captarea iodului, sinteza iodtirozinelor; - inhibă procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni; - pot împiedica trecerea T_4 în T_3.

1	2
Indicațiile	- formele uşoare ale tireotoxicozei, suplimentar la tiamazol; - pregătirea pentru tireoidectomie; - crizele tireotoxice (în asociere cu antitiroidienele); - protecția glandei tiroide de afectarea cu iod radioactiv; - iradierea excesivă.
Reacțiile adverse	- simptoame de iodism (gust metalic în gură, hipersalivație, lacrimație, rinoree, tuse productivă, artralgii, erupții cutanate); - febră, hemoragii, rar: edem Quincke, reacțe anafilactică; - la pacienții sensibili se poate instala starea de hipo- sau hipertiroidism; - la gravide pot fi responsabile de dezvoltarea tireotoxicozei (sindromul de guşă) la făt.
Farmacocinetica	- efectul survine în 24 ore; - efectul maxim peste 10-15 zile; - iodurile penetrează placenta, trec în salivă, sudorație, lapte; - se elimină prin urină.
Regimul de dozare	În cazul pregătirii pentru tiroidectomie se administrează timp de 10 –14 zile după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide. Efecte favorabile sunt determinate de reducerea vascularizării şi sensibilității țesutului hiperplaziat la stimulii mecanici. La necesitate, iodidele pot fi folosite pentru protecția glandei tiroide de afectarea cu iod radioactiv. Se foloseşte soluția Lugol forte (5% iod şi 10% KI în apă) câte 10 picături 3 ori/zi, pe apă sau lapte (o picătură conține 6-8 mg iod). Preparatele iodului se folosesc, de asemenea, în tratamentul medicamentos al hipertiroidismului (în cazurile grave, cu complicații cardiace, asociate cu tiamazol şi propranolol), în boala Bazedov cu exoftalmie marcată. Efectul se dezvoltă peste 24 ore. Nivelul metabolismului bazal se reduce ca şi în cazul strumectomiei. Aceasta demonstrează că iodidele blochează eliberarea hormonilor tiroidieni. În afară de aceasta, se micşorează puțin şi sinteza hormonilor. Efectul maxim se atinge peste 10-15 zile cu ameliorarea stării pacienților, glanda devine mai dură, se reduce vascularizarea şi dimensiunile celulelor, în foliculi se acumulează coloidul şi conținutul de iod organic. Iodidele însă nu înlătură toate manifestările tirotoxicozei, iar peste câtva timp eficacitatea se pierde. Preparatele iodului nu pot fi utilizate timp îndelungat ca monoterapie deoarece deja peste câteva săptămâni glanda nu mai reacționează la acțiunea lor blocantă, iar suspendarea lor poate duce la acutizarea tirotoxicozei. Nu se recomandă folosirea iodidelor şi în cazul planificării tratamentului cu iod radioactiv, deoarece deionizarea iodului în glandă va reține tratamentul cu câteva săptămâni. În criza tirotoxică se va administra intern soluția Lugol – 100-150 picături pe zi sau se va face perfuzia i / v a unei soluții ce conține 1-2 g iodură de sodiu în asociere cu tiamazol, iod, propranolol, hidrocortizon (i/v), diazepam sau fenobarbital. În radiația excesivă, după evenimentele de la Cernobâl, pentru blocarea glandei, iodidele se administrau câte 30-120 mg/zi, timp de 10 zile sau dependent de condiții, ce a permis de a reduce morbiditatea prin cancer tiroidian.
PREPARATELE CARE MICŞOREAZĂ ELIBERAREA HORMONILOR DIN GLANDĂ ŞI TRANSFORMAREA T_4 ÎN T_3	
Litiu carbonat	micşorează eliberarea hormonilor din glandă şi blochează transformarea T_4 în T_3 la periferie. Preparatul se foloseşte în formele grave ale tirotoxicozei şi după complicații la alte preparate. Se utilizează timp scurt: 1-3 săptămâni, după posibilitate – cu tiamazol. Doza inițială – 900 mg/ zi, care treptat se măreşte până la 1800 mg/ zi.
PREPARATELE CU MECANISME VARIATE	
Beta–adrenoblocantele	Inițial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea de a micşora simptomele cauzate de hipertonusul sistemului simpatic, îndeosebi a celor cardiace. Actualmente, se consideră că propranololul şi analogii lui inhibă trecerea T_4 în T_3 la periferie, posibil, prin blocarea 5^1-deiodinazei cu diminuarea formării a celei mai active forme a hormonilor tiroidieni. De regulă, beta – adrenoblocantele se prescriu în caz de alergie la tioamide şi iodide. Ele pot fi binevenite în criza tirotoxică pentru preîntâmpinarea sau jugularea tahicardiei, fibrilației atriale şi hipertensiunii arteriale. În cazurile când sunt contraindicate beta – adrenoblocantele cu acest scop poate fi utilizat diltiazemul şi nu alte blocante ale canalelor de calciu.

CALCITONINA

Parametrii	***Caracterizarea calcitoninei***
1	**2**
	- calcitonina porcină (calcitar);
Preparatele	- calcitonina de somon (miacalcic, calcimar); - calcitonina de anghilă; - calcitonina umană (cibacalcin). Cea mai activă este calcitonina de somon, care este de circa 30-50 ori mai activă ca cea umană. Aceasta poate fi determinată de: stabilitatea fizico-chimică şi biologică mai mare; rata mai lentă a metabolizării; afinitatea mai mare pentru receptorii de la nivelul osteoclastelor; biotransformarea în metaboliți activi.
Mecanismul de acțiune	Calcitonina interacționează cu receptorii specifici de la nivelul osteoclastelor, responsabile de rezorbția osoasă, cu creşterea AMPc.
Efectele	Calcitonina este un hormon hipocalcemiant, antagonist al paratirinei, care produce hipocalciemie prin influența la nivelul oaselor, intestinului şi rinichilor. **La nivelul oaselor** realizează un ***efect antiresorbtiv***, diminuând resorbția osoasă, prin inhibarea funcției osteoclastelor. Această acțiune este realizată prin două efecte: – efect acut, de inhibare a osteolizei, prin diminuarea mobilizării osteoclastelor către suprafețele de resorbție osoasă, cu normalizarea turnoverului osos; – efect cronic, cu reducerea progresivă a numărului de osteoclaste. Calcitonina poate determina : - stabilizarea conținutului mineral osos; - creşterea masei osoase, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale; - reduce riscul fracturilor (non-traumatice) vertebrale; - ameliorarea densității minerale osoase lombare (mai evident peste 6-8 luni). **La nivelul intestinului,** calcitonina creşte adsorbția calciului prin favorizarea formării de metaboliți activi ai colecalciferolului, sub influența beta-hidroxilazei renale. **La nivel renal,** calcitonina: - reduce excreția calciului, magneziului şi hidroxiprolinei. Ultima este un parametru ce caracterizează destrucția osoasă; - creşte, de asemenea, eliminarea fosfaților (fosfaturia) cu diminuarea lor în sânge. Calcitonina provoacă un ***efect analgezic*** cu diminuarea durerii acute, de mişcare şi de repaus în cazul unei fracturi recente. Aceasta permite reducerea necesității în analgezice clasice la pacientele cu osteoporoză postmenopauzală, cu dureri cauzate de fracturi vertebrale şi la bolnavii cu metastaze osoase sau boala Paget.
Indicațiile	- boala Paget; - tratamentul osteoporozei postmenopauzale; - tratamentul osteoporozei senile şi induse de glucocortocoizi; - dureri asociate fracturilor vertebrale recente; - hipercalciema de diferită etiologie (hiperparatoroidism, intoxicație cu vitamina D, metastaze osoase, mielom multiplu etc.); - pancreatita acută.
Contraindica-țiile	- hipersensibilitatea la preparat; - sarcina şi lactația; - precauție la pacienții cu tratament digitalic.
Farmacoci-netica	Proprietățile calcitoninei diferă în funcție de proveniența hormonului în forma farmaceutică. După o administrare intravenoasă diminuie nivelul calciului peste 6-10 ore. Calcitonina umană are o perioadă de înjumătățire inițială de 3-12 minute, iar cea terminală de 4 ore. Calcitonina de somon: - după administrarea subcutanată sau intramusculară are o biodisponibilitate de 70%; - concentrația maximă se atinge peste o oră; - are un volum de distribuție de 0,15-0,3 l/kg ; - se cuplează 30-40% cu proteinele plasmatice; - se supune metabolizării la nivelul rinichilor cu eliminarea prin urină sub formă de metaboliți; - perioada de înjumătățire constituie 70-90 min.

1	2
Regimul de dozare	**În boala Paget,** calcitonina: - ameliorează simptoamele clinice (durerea, riscul fracturilor patologice, deficitele neurologice); - micşorează nivelul fosfatazei alcaline în sânge şi excreţia hidroxiprolinei prin urină în decurs de câteva săptămâni sau luni. Calcitonina porcină se prescrie în doze de 160-320 UI/zi subcutanat sau intramuscular, până la ameliorarea stării pacientului (câteva săptămâni), apoi câte 50-160 UI de 3 ori pe săptămână 6 luni şi mai mult. Calcitonina de somon se indică câte 100 UI subcutanat sau intramuscular odată la 2 zile sau sub formă de aerosol câte 100 (la început chiar 200 UI) de 2 ori/zi. Calcitonina umană se administrează iniţial câte 0,5 mg de 2-3 ori/zi subcutanat sau intramuscular, apoi câte 0,5 mg de 2-3 ori pe săptămână pentru întreţinerea efectului. Actualmente, se propun şi scheme de tratament cu doze mai mici de calcitonină (1 UI calcitonină de porcine de 3 ori/săptămână) care s-au dovedit eficace şi mai bine suportate. **În osteoporoza postmenopauzală** calcitonina de somon se poate injecta câte 100UI zilnic sau la 2 zile, în asociere cu calciu (600 mg) şi vitamina D (400UI/zi), iar pentru tratamentul de întreţinere se poate folosi aerosolul câte 100 UI de 2 ori/zi. **În tratamentul durerilor**, asociate fracturilor vertebrale recente, se poate administra o doză zilnică de 200UI intranazal cu un efect benefic peste 7 zile. **În hipercalciemie** calcitonina de somon se poate administra intravenos căte 5-10 UI/kg/zi în perfuzie (500 ml soluţie izotonă timp de cel puţin 6 ore) sau în 2-4 injecţii în cazuri de urgenţă. Pentru tratamentul cronic se prescriu doze de 5-10 UI/kg/zi în 1-2 prize. Calcitonina de somon poate fi folosită în tratmentul pancreatitei acute prin perfuzie intravenoasă a 300 UI zilnic, timp de 6 zile.
Reacţiile adverse	Calcitonina, în general, este un medicament bine suportat. La administrarea parenterală şi intranazală pot surveni: - dereglări gastrointestinale (greţuri, vome care pot fi atenuate prin admnistrarea unui antivomitiv sau H_1-antihistaminic, diaree,dureri abdominale); - reacţii alergice cu manifestări cutanate (congestia feţei, erupţii pruriginoase, urticarie) sau sistemice (inclusiv şoc anafilactic); - tremor; - uscăciunea, iritarea sau sângerarea mucoasei nazale; - toleranţă (de regulă survine la un tratament de durată, prin formarea anticorpilor sau intervenţia unu mecanism de reglare „down regulation").

PREPARATELE HORMONALE ALE GLANDEI PARATIROIDE

Parathormonul este livrat sub formă de paratirină şi teriparatidă(rezid din 34 aminoacizi ce determină activitatea biologică).

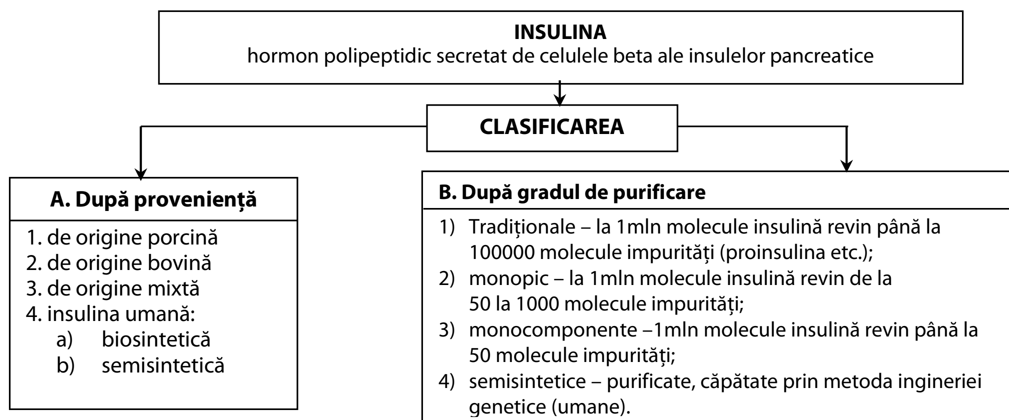
FARMACOLOGIA PREPARATELOR HORMONALE ALE GLANDEI PARATIROIDE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
Mecanismul de acţiune	Parathormonul şi preparatele lui + receptorii membranari ai celulelor-ţintă (oase, rinichi, intestin) cuplaţi prin intermediul proteinei G → activarea adenilatcilcazei → ↑ AMPc şi ionii de calciu → efectele intracelulare.
Efectele	- creşterea nivelului calciului în plasmă şi spaţiul extracelular prin influenţa asupra oaselor, rinichilor şi intestinului; - în intestin creşte absorbţia calciului, probabil, favorizând trecerea calcifediolului (forma neactivă a vitaminei D) în calcitriol (forma activă a vitaminei D); - la nivelul oaselor, în doze mici, stimulează activitatea osteoblaştilor şi măreşte procesul osteoformativ, iar la doze mari activează osteoclaştii cu eliberarea enzimelor lizozomale şi lizarea matricei osteoide proteice cu mobilizarea calciului şi fosfatului; - în rinichi se intensifică reabsorbţia calciului şi se suprimă cea a fosfatului, precum şi se asigură trecerea calcifediolului în calcitriol. Astfel, creşte nivelul calciului şi se micşorează cel al fosfatului. Secundar hipercalciemiei se poate majora eliminarea calciului, deoarece reabsorbţia tubulară este mai mică faţă de filtraţia glomerulară; - diminuează excreţia urinară a magneziului, crescând reabsorbţia şi mobilizând ionii din oase; - intensifică excreţia apei, aminoacizilor, kaliului, bicarbonaţilor, clorului, sulfaţilor, citratului, dar o inhibă pe cea a hidrogenului; - micşorează concentraţia calciului în lapte şi salivă, menţinând astfel nivelul calciemiei.

1	2
Indicațiile și regimul de dozare	- diagnosticul diferențial al hipoparatiroidismului și pseudohipoparatiroidismului (o boală ereditară rară, caracterizată prin răspunsul redus al oaselor și rinichilor la parathormon). În pseudohipoparatiroidism nu se constată o majorare a AMPc în urină. - Paratirina și teriparatida se folosesc uneori în stările acute de hipoparatiroidism cu tetanie de rând cu preparatele calciului. Teriparatida, actualmente, se utilizează în tratamentul: - osteoporozei postmenopauzale la femei; - osteoporozei primare sau osteoporozei prin hipogonadism la bărbați. Dozele recomandate sunt de 20 mcg/zi, subcutanat, cu un efect maxim peste 18 luni.
Contraindi-cațiile	Teriparatida este contraindicată în: - hipercalciemie; - insuficiență renală gravă; - afecțiuni metabolice ale oaselor (cu excepția osteoporozei primare, inclusiv maladia Pajet); - creșterea activității fosfatazei alcaline de geneză neclară; - metastaze și tumori ale oaselor în anamneză; - radioterapia precedentă a oaselor; - graviditate, lactație; - copii până la 18 ani; - hipersensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	Teriparatida poate fi responsabilă de dezvoltarea reacțiilor adverse din partea: - sistemului osteo-muscular (dureri în membre, convulsii); - hematopoezei (anemie); - sistemului nervos central și periferic (cefalee, amețeli, slăbiciune, ișias, depresie); - sistemului respirator (dureri în torace, dispnee, emfizem); - sistemului cardio-vascular (palpitații, tahicardii, hipotensiune arterială); tubului digestiv (greață, vomă); - sistemului urinar (enureză, poliurie, tenesme dureroase); - metabolismului (hipercolesterolemie); - diverse (transpirație, eritem, reacții alergice în locul injectării).
Farmacoci-netica	Paratirina: - în sânge se cuplează cu proteinele, în parte cu o gamaglobulină; - se metabolizează în ficat și rinichi; - $T_{0,5}$ este de 20 minute; - efectul unei doze se instalează maxim peste 16-20 ore cu o durată de 36 ore.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT
CLASIFICAREA DUPĂ MECANISM

1. preparatele de substituție	*prepartele insulinei*
2. preparatele ce contribuie la eliberarea insulinei:	*- derivații sulfonilureei; – metiglinidele* *- incretinele(agoniștii GLP-1 și inhibitorii DIP-IV)*
3. preparatele ce contribuie la utilizarea glucozei	*- biguanidele – analogii amilinei*
4. preparatele ce inhibă absorbția glucozei din intestin	*- tetrazaharidele*
5. preparatele ce cresc sensibilitatea celulelor-țintă la insulină	*- tiazolidindionele*
6. preparatele ce inhibă metabolismul glucozei	*tolrestat, - epalrestat*



CLASIFICAREA PREPARATELOR INSULINEI DUPĂ DURATA ACȚIUNII
INSULINELE UMANE

ultrarapidă şi foarte scurtă (începutul - 5-15min; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):	**rapidă şi scurtă** (începutul -15-30 min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)	**intermediară** (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)	**lentă şi durabilă** (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)
- *insulina lispro (humalog etc.)* - *insulina aspart (novorapid etc.)*	- *insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)*	- *insulina umană izofan (protamin-zinc) (humulin NPH etc.)* - *zinc- insulina umană (monotard HM etc.)* ***Insuline bifazice*** - *insulina umană regular solubilă mixată cu insulina umană izofan (humulin M2 - M5, insulin mixtard etc.)* - *insulina lispro mixată cu protamin lispro* - *insulina aspart mixată cu protamin-insulină (NovoMix 30 etc.)*	- *insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)* - *insulina glargin* - *insulina detemir*

INSULINELE DIN BOVINE ŞI PORCINE

rapidă şi scurtă (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)	intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)	lentă şi durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)
- *insulina umană injectabilă neutră (actrapid, berlinsulin etc.)*	- *insulina zinc suspensie amorfă (insulina semilente sau semilong)* - *insulina protofan (protofan, iletin NPH etc.)* - *insulina zinc compusă (iletin II, insulină lente sau long etc.)* - *insulina solubilă mixată cu insulina izofan suspensie (insulin mixtard etc.)*	- *insulina zinc cristalină suspensie (insulină ultralente, ultralong)*

REGLAREA ELIBERĂRII INSULINEI LA OAMENI

Stimulatorii eliberării insulinei	***Amplificatorii eliberării (cauzate de glucoză) insulinei***	***Inhibitorii eliberării insulinei***
- glucoza, manoza; - leucina ; - activarea vagusului ; - derivații sulfonilureici.	A. Hormonii intestinali - peptida asemănătoare glucagonului 1 (7-37); - peptida gastroinhibitoare; - colecistokinina; - secretina, gastrina. B. Amplificatorii neurogeni - stimularea beta-adrenoreceptorilor. C. Aminoacizii - arginina	A. Neurogeni: - efectul alfa-adrenomimetic al catecolaminelor. B. Humorali: - somatostatine C. Preparatele - diazoxidul; - vinblastina; - colchicina.

CLASIFICAREA PREPARATELOR INSULINEI DUPĂ TIPUL DE INSULINIZARE

insulinele prandiale	– insulinele cu acțiune ultrarapidă şi foarte scurtă şi cele cu acțiune rapidă şi scurtă asigură o absorbție rapidă şi o durată scurtă de acțiune;
insulinele bazale (interprandiale)	– insulinele monocomponente cu acțiune intermediară şi lungă asigură o absorbție lentă şi acțiune lungă;
insulinele combinate (prandiale şi bazale)	**-** insulinele bifazice care prin componenții săi asigură controlul glicemiei prandiale şi bazale.

PREPARATELE INSULINEI

Denumirea internațională	***Sinonime***	***Acțiunea***			***Formele de livrare***
		debut	***maxi-mă ore***	***durata ore***	
Insulinele cu acțiune rapidă și scurtă					
Human soluble insulin	Actrapid HM Actrapid HM Penfill, Berlinsulin H Normal, Insuman Rapid Intural HM Homorap 40 Humulin Regular	30 min 10-15 30 30	1-3 1-3 1-2 1-3	8 6-8 5-8 5-7	Cartușe 1,5 și 3 ml pentru autoinjector Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) 1ml (100 UA)
Insulin injection, neutral	Actrapid MC (porcine) Iletin II Regular(porcine) Insulin Maxirapid "Cho-C" Insulin solubil Neutralis "Cho-C" Insulrap SPP	30 15	1-3 1-3	8 6-8	Flacoane a 10ml 1ml (40 UA) 1ml (100 UA) 1ml (80 UA)
Insulinele cu acțiune intermediară					
Suspension of human isophane insulin	Berlinsulin H Basal Insuman Basal Isofan-Insulin HM Protafan HM Penfill Humulin NPH	30-45 60 90 60	2-10 4-6 4-12 2-8	18-20 11-20 24 18-20	Cartușe a 1,5ml Flacoane a 10ml (1ml-40 UA) (1ml-100 UA) Cartușe a 1,5 ml și 3ml (1ml-100 UA)
Mixed human soluble insulin ant isophane insulin suspension	Berlinsulin H Insuman COMB 50/50 Mixtard HM Penfill	30-45 30 30	1-8 1,5-2 2-8	14-15 10-16 24	Cartușe a 1,5 ml și 3 ml
Insulin isophane	Ilebin II NPH (porcine) Insulin Isophanicum "Cho-S" Protafane MC	30	2-8	18-20	Flacoane a 10ml (1ml-40 UA) (1ml-100 UA)
Insulin zinc suspension (amorphus)	Insulin semilente "Cho-S" Insulin semilong SMK	90	5-10	12-16	Flacoane a 10 ml
Insulin zinc suspension, compound	Ilctio II L (porcine) Monotard MC Insulong SPP	60-180 150	3-18 7-15	24 24	Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) (1ml-100 UA)
Insulinele cu acțiune lentă și durabilă					
Insuline zinc suspension human (crystalline)	Ultratard HM	240	8-24	28	Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) (1ml-100 UA)
Insuline zinc suspension (crystalline)	Insulin Ultralente"WO-S" Insulin Ultralente "Cho-S"	120-240	10-30	28-36	Flacoane a 10 ml (1ml-40 UA) (1ml-80 UA)

PROPRIETĂȚILE FARMACODINAMICE A INSULINEI

Parametrii	*Caracterizarea*
1	2
Locul acțiunii	***Manifestările acțiunii***
La nivelul membranei	Insulina + receptorii membranari specifici (din ficat, muşchi, țesutul adipos şi alte organe) → autofosforilarea resturilor de tirozină → activarea tirozinkinazei. → efectele intracelulare se realizează prin diferite substrate-mesageri (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS etc.) → activarea multor enzime intracelulare (GTP-aze, proteinkinaze, kinazele lipidelor etc.) şi realizarea acțiunilor metabolice.
Intracelular	Complexul insulină+receptor → în celulă prin endocitoză → se scindează. Receptorul se infiltrează înapoi în membrană, iar insulina, posibil, îşi exercită unele acțiuni intracelulare prin influențarea captării aminoacizilor, translării şi alungirii lanțurilor peptidice, preîntâmpinării acțiunii sistemelor proteolitice, sintezei ADN şi ARN, mitogenezei şi multiplicării celulelor.
Sensul acțiunii	**Mecanismele de realizare**
	Transportul, metabolismul şi asigurarea celulelor cu substanțe nutritive ce determină: a) ↑ proceselor anabolice (utilizarea şi depozitarea glucozei, aminoacizilor şi acizilor graşi); b) inhibarea proceselor catabolice (scindarea glicogenului, proteinelor, lipidelor). Creşterea influxului substanțelor energetice, plastice şi ionilor în celule ce: a) accelerează migrarea intracelulară a proteinelor, b) activează şi/sau inactivează enzimele, c) modifică cantitatea proteinelor prin influențarea transcripției genelor şi translării ARNm.
Latența acțiunii	**Mecanismele de realizare a acțiunii**
A. Efecte ce se realizează în secunde sau minute:	- stimularea transportului glucozei şi ionilor; - fosforilarea şi defosforilarea enzimelor; - inhibarea transcripției genei fosfoenolpiruvatcarboxikinazei.
B. Efecte ce se realizează în ore:	- modificarea transcripției majorității genelor - stimularea sintezei proteinelor
C. efecte ce se manifestă peste zile:	- proliferarea şi diferențierea celulelor Timpul variabil de dezvoltare a acestor efecte a insulinei, probabil, este cauzat de diferențele în mecanismele transmisiei semnalelor intracelulare sau de cinetcă acestor procese.
Procesele influențate	**Mecanismele de realizare** **Insulina + receptorii membranari specifici:**
Reglarea transportului glucozei	- stimulează transportul glucozei în celulă (ficat, muşchi, adipocite) - unul din cele mai importante efecte fiziologice ale insulinei; - glucoza penetrează în celulă prin difuziune facilitată care este asigurată de proteinele transportoare ($GLUT_1$- $GLUT_5$); - asigură, printr-un proces energetic, migrarea proteinelor GLUT ($GLUT_4$ şi $GLUT_1$) din depourile intracelulare spre membrana celulară cu accelerarea transportului glucozei Se presupune că dereglarea acestui mecanism, este o verigă patogenetică a diabetului zaharat tip 2.
Reglarea metabolismului glucozei	**A. fosforilarea glucozei în celulă** Hexokinaza ↓ - glucoza → glucozo-6-fosfat; - în hepatocite şi celulele-beta pancreatice se detectează hexokinaza tip IV (numită glucokinază), de rând cu $GLUT_2$; - în muşchii striați, miocard şi țesutul adipos se află preponderent hexokinaza tip II, de rând cu $GLUT_4$. Insulina reglează transcripția genelor hexokinazelor.

1	2
	B. utilizarea glucozo-6-fosfat ca substrat metabolic: **I cale** – procesele de glicoliză – cascadă de reacții enzimatice cu formarea de ATP. Insulina amplifică multe reacții ale glicolizei prin: - reglarea transcripției genelor ce codează enzimele; - fosforilarea sau defosforilarea rezidurilor serinice şi treoninice ce modifică activitatea enzimelor. **II cale** - trecerea glucozo-6-fosfat în glucozo-1-fosfat cu sinteza ulterioară a glicogenului. Insulina stimulează depozitarea glicogenului prin: - activarea glicogensintetazei (reacția catalizată de enzimă limitează viteza glicogenezei); - inhibarea fosforilazei (reacția catalizată de enzimă limitează viteza glicogenolizei). Efectele respective, ca şi în cazul glicolizei, sunt mediate de fosforilarea sau defosforilarea enzimelor.
Reglarea transcripției genelor.	Unul din efectele importante ale insulinei este reglarea transcripției genelor: - prin inhibarea transcripției genei fosfoenolpiruvatcarboxikinazei se realizează mecanismul inhibării gluconeogenezei. Acesta din urmă explică de ce în insulinorezistența din diabetul zaharat tip 2 ficatul produce glucoză în exces; - reglează transcripția a peste 100 de gene, însă mecanismul acesteea nu este cunoscut.

TRANSPORTORII GLUCOZEI

(după B.Katzung, 1998)

Transportorul	***Țesutul***	***K_m glucozei (mmol/1)***	***Funcția***
GLUT 1	toate țesuturile, îndeosebi eritrocitele, creierul	1 – 2	captarea bazală a glucozei, transportul prin bariera hematoencefalică
GLUT 2	β-celulele pancreasului, ficatul, rinichii, intestinul.	15 – 20	reglarea eliberării insulinei, alte compartimente ale homeostazei glucozei
GLUT 3	creierul, rinichii, placenta, alte țesuturi	< 1	captarea în neuroni şi celulele altor țesuturi
GLUT 4	muşchii, țesutul adipos	~ 5	determinată de insulină captarea glucozei
GLUT 5	intestinul, rinichii	1 – 2	absorbția fructozei din intestin

PRINCIPALII FACTORI IMPLICAȚI ÎN ABSORBȚIA INSULINEI

(*După* V.Mogoş, 1994**)**

Preparatul insulinic	***Modul de administrare***	***Diferența între locuriile de administrare***	***Factorii cu influența locală***
- insuline rapide, cu efect prelungit şi mixate; - doza; - concentrația; - volumul; - originea (specia);	- injecții cu ace prin jet; - ace pulverizatoare; - numărul depozitelor insulinice; - infuzii.	- calea subcutanată; - calea intramusculară; - profunzimea injectării; - regiunea anatomică; - prezența lipodistrofiei;	- temperatura; - exercițiul fizic; - masajul; - nivelul glicemic; - neuropatia; - sărurile alcaline; - fumatul; - adiția unor factori; hiperemici locali (PGE, fentolamină, atropină); - degradarea insulinică locală; - cetoacidoză.

FARMACOCINETICA PREPARATELOR INSULINEI

Procesul farmacocinetic	*Caracterizarea procesului farmacocinetic*
Căile de administrare	- Insulinele, de regulă, se administrează s/c, i/v sau i/m (foarte rar) prin seringi obişnuite, seringi-stilou, pompe insulinice. - Sunt studii referitoare la utilizarea intranazală, inhalatorie, orală, cutanată a insulinelor.
Absorbția	Factorii principali implicați în absorbția insulinei sunt dependenți de: - preparatul insulinic (insuline rapide, prolongate, bazale sau mixate, doza, concentrația, volumul, originea sau specia); - modul de administrare (injecții cu ace prin jet, ace pulverizatoare, infuzii, numărul depozitelor insulinice); - diferența dintre locurile de administrare (calea subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intranazală, prin pompă; profunzimea injectării, regiunea anatomică, prezența lipodistrofiei); - factorii cu influență locală (temperatura, exercițiul fizic, masajul, nivelul glicemiei, neuropatia, sărurile alcaline, fumatul, adiția unor factori hiperemici locali (PGE, fentolamină, aprotinină), degradarea insulinică locală, cetoacidoza).
Distribuția	- în sânge insulina se află în stare liberă sub formă de monomeri; - volumul aparent de distribuție este echivalent cu volumul lichidului extracelular (10-14 l); - perioada de înjumătățire în plasmă la persoanele sănătoase este de 5-6 min., iar la bolnavii cu diabet de circa 17 min. (datorită anticorpilor la insulină).
Metabolizarea	- Insulina se metabolizează preponderent în ficat, rinichi şi muşchi şi în cantități mai mici în țesutul adipos şi în alte organe. - insulina secretată de pancreas, prin vena portă, trece prin ficat, unde circa 50% se inactivează, din care cauză concentrația în vena portă este de 2-4 ng/ml, iar în sângele periferic de 0,5 ng/ml. - Hepatocitele, în normă inactivează insulina cu viteză maximă. Proteoliza insulinei are loc în hepatocite, după internalizarea complexului hormon+receptor, care nimeresc în endosome, unde are loc scindarea a circa 50% din insulina captată. O parte se metabolizează în lizozomi. - La scindarea insulinei participă câteva enzime, dintre care rolul principal îi revine metaloproteazei cisteinice, localizate în citosol şi în endosome. Enzimele date, posibil, participă la inactivarea şi altor hormoni, inclusiv glucagonului. - Insulina se filtrează în glomerulii renali cu reabsorbție în tubi, în timpul căreia se inactivează. - Insuficiența renală influențează $T_{0,5}$ a insulinei mai esențial decât cea hepatică, deaorece ficatul nu-şi poate asuma întrega metabolizare a hormonului în special la diabetici. - Celulele endoteliale asigură un transport al insulinei, sub formă de complex cu receptorul, din sânge în spațiul interstițial, mecanism ce asigură aportul hormonului către celulele-țintă.

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ FARMACOCINETICA ŞI ACȚIUNEA BIOLOGICĂ A INSULINEI

Din partea organismului	Din partea preparatelor insulinei
I. Absorbția locală, dependentă de: - mărimea suprafeței active a capilarelor, profunzimea injectării, regiunea corpului (abdomen > trunchi > umăr (sau braț) > femur), microcirculației (se ameliorează la căldură, masaj, travaliul muscular, se micşorează în ortostatism şi şoc); - activitatea proteazelor tisulare – la administrarea i/v şi i/m necesitatea în insulină e mai mică, iar în unele cazuri de insulinorezistență este eficientă injectarea concomitentă a inhibitorilor de proteaze (aprotinină); - gradul reacțiilor imunologice cutanate la insulină, ce micşorează absorbția ei (IgE, reacțiile imune celulare): II. Formarea anticorpilor către insulină ce cresc timpul circulației intravasculare. Timpul dispăriției din sânge a complexelor formate e mai mare, decât dimerilor şi hexamerilor liberi ai insulinei. În dependență de gradul legării cu anticorpi, ultimii pot duce la efect depo (la legarea slabă) sau insulinorezistență (la legarea puternică, când se distruge tot complexul): III. Receptorii insulinici – nivelul lor şi afinitatea către ei a insulinei se micşorează în acidoză, hiperinsulinemie şi hipokaliemie.	- tipul preparatului (depo etc.); - solubilitatea particulelor (suspensie amorfă sau cristalină) depinde în special, de tipul insulinei. Insulina umană este mai hidrofilă şi acționează mai rapid, decât preparatele analogice ale insulinei porcine sau bovine; - insulinele cu pH acid agreghează în țesuturi în punctul izoelectric şi se absorb mai lent; - concentrația – preparatele insulinei mai concentrate se absorb mai repede; - doza – dozele mai mari acționează mai îndelungat, dozele mici – timp scurt; exemplu, 4 UA insulină simplă după administrarea s/c la adulți acționează timp de 4 ore, dar 40 UA - mai mult de 8 ore.

CARACTERIZAREA CĂILOR DE ADMINISTRARE A INSULINELOR

Calea de administrare	***Particularitățile insulinelor***
Subcutanată	Regiunile preferate de administrare: - fețele anterioare şi laterale ale brațelor, coapselor; - jumătatea inferioară a abdomenului; - regiunile fesiere superioare. Regulile de administrare: - se schimbă permanent locurile de injectare a insulinei, pentru a evita lipodistrofiile; - distanța dintre două înțepături consecutive trebuie să fie de cel puțin 2 cm; - după administrarea insulinei, pistonul seringii trebuie ținut apăsat şi de reținut seringa în piele încă timp de câteva secunde (5-6); - dacă după scoaterea acului din piele curge sânge, e posibil că o parte din insulină a ajuns în sânge şi există risc crescut de hipoglicemie; - instruirea pacienților în vederea tehnicii injectării insulinelor de diferit tip este un element esențial în cadrul şcolarizării acestora; - pacienții se atenționează că un şir de factori (efortul fizic, creşterea temperaturii locale, masajul, regiunea administrării etc.) pot accelera sau reduce absorbția insulinei cu consecințele respective (risc de hipoglicemie sau păstrarea hieprglicemiei postprandiale).
Intranazală	Insulinele intranazale (prin mucoasa nazală): - sunt preparate cu o viteză mai mare de absorbție ca după injectarea s/c (efectul se instalează ca la administrarea i/v), deşi fracția absorbabilă constituie doar 10-20%; - mai rapid se obține vârful acțiunii; - reacțiile adverse după o utilizare îndelungată sunt absente. Totodată e necesar de rezolvat un şir de probleme precum: dependența absorbției de stările patologice ale mucoasei, condițiile climaterice (umeditate, anotimp etc.) şi durata administrării.

1	2
Inhalatoare	Insulinele inhalatorii (exiubera) a) se consideră unele din cele mai de perspectivă insuline datorită particularităților: - suprafața mare de absorbție (40-140 m^2); - epiteliul subțire (0,1-0,3 mm); - multitudinea alveolelor (500 mln.); - evitarea inactivării inițiale în ficat; - sunt mai bine suportate de pacienți - o reactivitate mai mică la modificările mucoasei. b) reprezintă o pulbere ambalată în pachete speciale, ce permit de a administra cu ajutorul inhalatoarelor specializate contemporane atât doze mici, cât şi doze mari de hormon; c) circa 10-40% din doză se absoarbe în sânge; d) pot fi folosite ca insuline prandiale, cu asigurarea unui control glicemic bun, e) se asociază benefic cu injectarea s/c a insulinei bazale la pacienții cu diabet zaharat tip 1 şi/sau cu antidiabeticele orale la bolnavii cu diabet zaharat tip 2.
Internă	Insulinele pentru administrarea internă: - scopul – obținerea derivaților polimerici ai insulinei, prin imobilizarea hormonului într-un hidropolimer cu ajutorul unui inhibitor specific al proteinazelor, care preîntâmpină proteoliza insulinei şi creşte viteza de penetrare a hormonului în circulația sistemică. - Cercetările experimentale au demonstrat că aceste forme ale insulinei contribuie la micşorarea nivelului glicemiei, dar pentru aceasta sunt necesare doze de 1,5-2 ori mai mari ca pentru injectarea s/c. - Este important de menționat că formele enterale ale insulinei pot activ modifica reacția imună, responsabilă de afectarea beta-celulelor la stadiul de prediabet tip I. - Dacă acestea se vor confirma, atunci formele respective ale insulinelor vor fi foarte promițătoare.
Prin pompe	- sunt o alternativă a insulinoterapiei intensive; - reprezintă nişte mecanisme cu rezervor de insulină ce funcționează cu ajutorul unei baterii ce se poartă la brâu, pe umăr(insulina se injectează subcutanat prin intermediul unui cateter) sau sunt implantate subcutanat; - reprezintă sisteme programate de eliberare a insulinei la masă (insulinemia prandială) şi între ele (insulinemia bazală), cu regim de zi şi de noapte; - în rezervoare se pot folosi doar insulinele de durată scurtă sau analogii de insulină cu acțiune rapidă; - - utilizarea lor necesită o supraveghere riguroasă, îndeosebi la începutul tratamentului, pentru evitarea cristalizării insulinei, defectelor pompei, strangulării cateterului, strămutarea acului, formarea de abcese şi flegmone.

ANALOGII INSULINELOR CU ACȚIUNE ULTRARAPIDĂ

Particularitățile	- absorbția mai rapidă din locul administrării; - posibilitatea ingerării hranei imediat după injectarea insulinei sau chiar utilizarea preparatului după masă, ce nu necesită respectarea intervalului de 30 min. între injectarea insulinei solubile simple şi administrarea hranei; - o corespundere mai adecvată dintre utilizarea insulinei şi glicemia postprandială; - asigură pacienților o libertate mai mare în dietă şi modul de viață; - risc mai mic al hipoglicemiilor tardive.

Insulina lispro (humalog)	**Insulina aspart (novorapid)**
- reprezintă un analog al insulinei umane prin modificarea consecutivității aminoacizilor prolină şi lisină din insulina umană în poziția 28 şi 29 a lanțului B în lisină şi prolină (de unde şi denumirea); - este un analog cu o constantă de dimerizare de 300 ori mai mică decât cea a insulinei umane. **Indicațiile** : a) diabetul zaharat tip 1 cu: - insuportabilitatea altor preparate ale insulinei; - prezența hiperglicemiilor postprandiale ce nu se supun corecției cu alte preparate ale insulinei; - insulinorezistență acută la injectarea s/c a insulinelor (datorită degradărilor locale mai intense). b) diabetul zaharat tip 2 cu: - rezistență la antidiabeticele orale; - dereglarea absorbției altor preparate ale insulinei; - hiperglicemie postprandială necontrolată; - intervenții chirurgicale sau maladii intercurente **Dozarea:** - Insulina lispro, ca monoterapie, se administrează de 4-6 ori pe zi, iar în asociere cu cele prolongate de 3 ori pe zi. - Preparatul din flacoane se poate asocia cu insulinele umane prolongate, insulina lispro fiind luată prima, iar injectarea se va face imediat după amestecare. - În cazul trecerii de la insulinele de scurtă durată din bovine sau porcine la insulina lispro va fi necesară corecția dozei, iar dacă aceasta depăşeşte 100 UA/zi se recomandă corecția dozelor de efectuat în staționar.	- este practic identică insulinei umane, cu o modificare în poziția 28 a lanțului B a prolinei cu acidul aspartic, care prin electronegativitatea sa reduce capacitatea moleculelor de insulină spre agregare cu formarea de hexameri. Insulina aspart asigură: - o disociere mai rapidă a hexamerilor în monomeri; - o absorbție mai rapidă din țesutul adipos; - o atingere mai rapidă a concentrației maxime ca insulina umană de scurtă durată, în corespundere cu picul hiperglicemiei postprandiale; - o eliminare mai rapidă din organism; - o imitare practic completă a proprietăților farmacocinetice a insulnei endogene; - o injecție nemijlocit înainte sau imediat după masă; - începutul acțiuni peste 10-20 minute, cu o acțiune maximă între 0,5-3 ore şi o durată de 3-5 ore; - un control eficient în cadrul terapiei combinate (insulina bazală + insulina rapidă) cu o incidență mai mică a hipoglicemiilor nocturne; - o reducere mai importantă a hemoglobinei glicozilate (HbA1c); - o complianță mai bună la tratament şi o inofensivitate mai mare; - o libertate mai mare a regimului alimentar şi o reducere a necesității unor aporturi suplimentare de alimente - o afinitate a insulinei aspart față de receptorii inslinei similară cu cea a insulinei umane. **Indicațiile** insulinei aspart: - diabet zaharat tip 1 şi tip 2 la copii; - pacienții ce folosesc insulină în regim combinat (insulină prolongată sau bazală + insulină de scurtă durată aşa numitul bazal-bolus); - bolnavii cointeresați într-o insulinoterapie mai perfectă. **Dozarea:** - în cazul trecerii la insulina aspart nivelul glucozei, timp de câteva zile, trebuie să fie determinat de bolnav nu mai puțin de 4 ori pe zi în timpul acțiunii maxime a preparatului – 1,5-2 ore după injectare; - frecvența aprecierii glicemiei trebuie crescută în caz de maladii concomitente, după modificarea dozelor sau timpului administrării, precum şi în caz când HbA1c depăşeşte nivelul scontat; - trecerea de la insulina umană solubilă la insulina aspart în majoritatea regimurilor de insulinoterapie se efectuează prin respectarea principiului „unitate la unitate"; - în cazul insulinoterapiei cu insulină de scurtă durată (bolus) insulina aspart va fi necesar de administrat mai frecvent, reieşind din durata mai mică a acțiunii, iar monitorizarea glicemiei se va efectua la fiecare 2 ore sau mai frecvent; - dozele insulinei aspart vor necesita corecție în dependență de datele autocontrolului. De regulă, dacă doza insulinei este sub 20 UA, ea se titrează cu 1-2 UA. În caz că doza hormonului este de 20-40 UA, ea se corectează cu un pas de 2-4 UA, iar dacă ea este peste 40 UA, atunci cu o unitate.

INSULINELE BAZALE CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE

Insulina glargin (lantus)	***Insulina detemir (levemir)***
- obținută prin ADN recombinat pe tulpini K 12 de E.coli; - se deosebeşte de insulina umană prin suplimentarea 2 reziduri de arginină la sfârşitul lanțunui B (în pozițiile B32 şi B33) şi substituția în poziția A 21 a asparaginei cu glicina; - asigură o stabilitate a structurii în mediul acid (pH = 4) şi formează microprecipitate la administrarea în mediul neutru al țesutului adipos care întârzie absorbția; - nu realizează picuri în sânge, ci se absoarbe lent în sânge şi menține timp îndelungat o concentrație stabilă care după proprietățile farmacocinetice e similară cu administrarea prin perfuzie s/c neîntreruptă a insulinei. **Prioritățile** insulinei glargin: a) profil stabil al glicemiei nocturne; b) micşorarea frecvenței hipoglicemiilor nocturne; c) diminuarea nivelului glicemiei matinale; d) dispariția fenomenului Dawn (al zorilor de zi); e) posibilitatea unui somn matinal mai durabil fără a înrăutăți indicii glicemiei; f) o stabilitate a nivelului glucozei în timpul zilei fără risc de hipoglicemie; g) micşorarea numărului de injecții a insulinei prolongate. **Farmacocinetica:** - o absorbție mai lentă, mai durabilă şi fără vârful acțiunii a acesteia, în comparație cu insulina izofan; - concentrația stabilă a insulinei glargin se instalează peste 2-4 zile după prima injecție; - În țesutul adipos insulina glargin se scindează cu formarea a două produse care persistă în sânge de rând cu preparatul nemodificat. **Indicațiile:** - imposibilitatea compensării metabolismului glucidic cu insulinele tradiționale; - evoluția labilă a diabetului, predispoziție la hipoglicemiile nocturne; - mai mult de 2 injecții ale insulinelor prolongate în zi pentru menținerea insulinemiei bazale; - fenomenul Dawn ce necesită administrarea suplimentară a insulinei de scurtă durată în orele precoce de dimineață; - pacienții cu injecții suplimentare multiple ale insulinelor de scurtă durată pe un fondal de diabet compensat. **Dozarea:** - trecerea la insulina glargin este indicată la majoritatea copiilor (de la 6 ani) şi adolescenților; - doză inițială de insulină glargin constituie 80% din doza sumară de insulină prolongată, la 2 sau mai multe injecții, sau echivalent cu doza insulinei prolongate, administrată într-o priză; - titrarea dozelor ulterioare se face ținând cont de glicemia pe nemâncate şi glicemia înainte de somn; - timpul administrării insulinei glargin poate fi individual, la alegere; - la adolescenții ce prezintă insulinorezistență în orele dimineții, e rațional de a indica insulina glargin înainte de somn; - dacă pacientul prezintă creşterea glicemiei peste 1–2 ore după injectarea insulinei glargin şi are indici normali ai glicemiei în timpul nopții, e rațional de a administra preparatul cu câteva ore mai devreme (înainte de cină): - la copii mai mici şi adolescenți, cu o durată mică a maladiei, e rațional de transferat injectarea insulinei glargin în orele dimineței, deoarece insulinemia nocturnă parțial este păstrată şi necesitatea nocturnă în insulină prolongată este mai mică ca cea de „zi”.	- reprezintă un analog bazal solubil al insulinei umane prolongate, obținut prin biotehnologia recombinată a ADN cu folosirea tulpinii de Saccharomyces cerevisiae; - acțiunea prolongată este datorată autoasocierii marcate a moleculelor de insulină detemir în locul injectării şi cuplării moleculelor preparatului cu albuminele prin lanțul lateral; - ajunge mai lent în țesuturile-țintă periferice în comparație cu insulina izofan; - un profil al absorbției şi acțiunii mai adecvat ca a insulinei izofan. **Prioritățile** insulinei detemir: - dezvoltarea lentă a efectului cu un maxim între 3-14 ore şi o durată până la 24 ore; - efectul farmacodinamic este proporțional dozei; - asigură un control stabil al glicemiei; - un risc mai mic al hipoglicemiilor nocturne; - absența creşterii masei corporale, administrarea 1-2 ori pe zi. **Utilizarea** - Insulina detemir se administrează s/c, iar sub controlul medicului şi i/v; - la injectarea preparatului în 2 prize concentrația stabilă se obține după 2-3 administrări cu respectarea intervalului strict de 12 ore; - volumul de distribuție constituie 0,1 l/kg; - corecția dozelor insulinei detemir se poate efectua cu un pas de 1 UA la doze până la 60UA.

INSULINELE BIFAZICE

insuline bifazice premixate ce conțin analogi ai insulinelor rapide cu insuline prolongate

Parametrii	*Novomix 30*
Particularitățile	- reprezintă o suspensie din 30% insulină aspart şi 70% protamin-insulină aspart cristalină; - prin insulina aspart se asigură o absorbție şi acțiune rapidă, iar prin protamin-insulina aspart – o absorbție şi acțiune mai lentă şi mai durabilă; - insulina Novomix 30, ca şi insulinele umane bifazice, a demonstrat un control similar şi durabil al glicemiei; - analogul bifazic al insulinei aspart a redus mai semnificativ frecvența glicemiei postprandiale şi a hipoglicemiilor nocturne.
Indicațiile	**diabet zaharat tip 2** în caz de: - control neadecvat al glicemiei pe fondal de tratament cu doze maxime de antidiabetice orale; - control neadecvat al glicemiei postprandiale pe fundalul terapiei precedente; - risc de suspendare a insulinoterapiei din cauza hipoglicemiilor frecvente; - imposibilitatea efectuării unui tratament intensiv cu insulină şi reglementarea strictă a regimului alimentar. **diabet zaharat tip 1** în caz de: - stabilirea inițială a diagnosticului la pacienții ce nu au folosit insuline; - imposibilitatea administrării mai frecvente a insulinei din cauza modului de viață, regimului alimentar, problemelor psihologice; - hipoglicemii nocturne frecvente; - necesitatea trecerii de la terapia bazis-bolus la o terapie mai puțin intensivă cu controlul adecvat al glicemiei postprandiale.
Regimul de dozare	diabet zaharat tip 1: - doza inițială se calculează reieşind din 0,4-0,6 UA/kg/zi subdivizată egal înainte de dejun şi cină; - doza inițială se titrează cu 2-4 UA fiecare 3-4 zile. În cazul trecerii de la insulinele bifazice la Novomix 30: - dozele se determină după principiul „unitate la unitate", când controlul glicemiei este satisfăcător, - la pacienții cu control nesatisfăcător dozele analogului insulinei vor trebui majorate cu 10-20% în timpul primei săptămâni cu corecția ulterioară la necesitate. Dacă pacientul e transferat de la bazis-bolus terapie la Novomix 30, doza acestuia va trebui testată, astfel încât cantitatea insulinei bazale să fie similară componentului bazal al terapiei precedente.

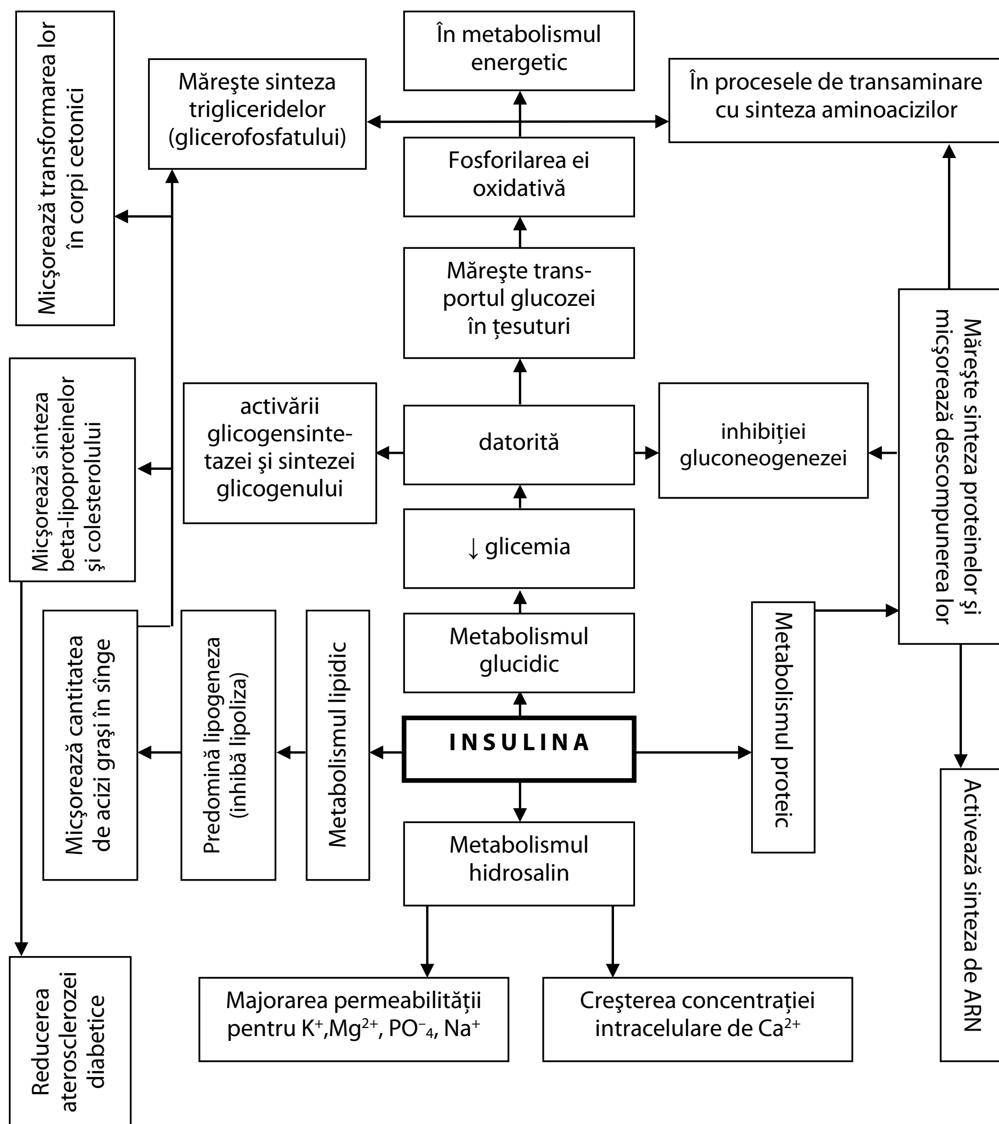
PARTICULARITĂȚILE INSULINELOR

Insulinele	*Lanțul A*	*Lanțul B*	
	A 8	**A 10**	**B 30**
Bovine	Alanină	Valină	Alanină
Porcine	Treonină	Izoleucină	Alanină
Umană	Treonină	Izoleucină	Treonină

INSULINA UMANĂ

Particularitățile	*Indicații terapeutice preferențiale*
- este mai solubilă; - la injectarea subcutanată acționează ceva mai repede; - este mai puțin antigenică decât insulinele animaliere purificate, de aceea nu dezvoltă practic rezistență adevărată (imunologică), iar riscul reacțiilor alergice şi a lipoatrofiei este foarte mic.	- diabet de tip I, (primar depistat); - diabet la femei gravide; - alergie la insulină (cu prudență); - pentru evitarea şi tratamentul lipoatrofiei; - diabet cu rezistență adevărată (imunologică) la insulină; - insulinoterapie imunologică.

ACȚIUNILE METABOLICE ALE INSULINEI



INFLUENȚA INSULINEI ASUPRA ORGANELOR-ȚINTĂ

Influențarea insulinei asupra transportorilor glucozei	***Influența insulinei asupra ficatului***	***Influența insulinei asupra musculaturii striate***	***Influența insulinei asupra țesutului adipos***
Insulina facilitează penetrarea glucozei în celulă (vezi tab. „Transportoriii glucozei". Aceşti transportori pot avea importanţă în etiologia şi manifestările diabetului. Transportorul GLUT 4, cel mai important pentru mic-şorarea nivelului glucozei în sânge, se include în membrana celulelor muşchilor şi ţesutului adipos, ieşind din vezicule intracelulare deponate sub influenţa insulinei. Dereglarea transportului glucozei în celulele β-pancreatice, cauzat de GLUT 2, îşi lasă amprenta în micşorarea secreţiei insulinei, ce are loc în diabetul zaharat tip II.	Accelerarea depozitării glucozei sub formă de glicogen şi saturaţia ficatului datorită unor efecte catabolice, ce au loc după absorbţia substanţelor nutritive; - inhibiţia glicogenolizei; - inhibiţia cetogenezei (transferului acizilor graşi, aminoacizilor în cetoacizi); - inhibiţia gluconeogenezei (transferului aminoacizilor în glucoză). - Această acţiune a insulinei este asigurată de intensificarea fosforilării ce duce la activarea piruvatkinazei, fosfofructokinazei şi glucokinazei. În acelaşi timp activitatea enzimelor gluconeogenezei (piruvatcarboxikinazei, fructozodifosfatazei şi gluco-6-fosfatazei) se inhibă: - În afară de aceasta, insulina inhibă catabolismul proteinelor şi formarea AMPc în ficat, contribuie la sinteza trigliceridelor şi creşte captarea K^+ şi fosfaţilor de celulele ficatului.	creşte sinteza proteinelor; - creşte transportul aminoacizilor şi stimulează activitatea ribozomială; - activează sinteza glicogenului prin: a) creşterea transportului glucozei; b) inducţia glicogensintetazei şi inhibiţia fosforilazei; - în muşchi la un adult de 70 kg sunt depozitate circa 500-600 g de glicogen.	Trigliceridele sunt forma cea mai eficace de păstrare a energiei. Spre deosebire de glicogen, ele nu au nevoie de apă pentru a se menţine în celulă. - În normă, un adult de 70kg are 12-14 kg grăsimi, preponderent în ţesutul adipos. - Insulina scade nivelul acizilor graşi liberi în sânge prin: a) inducţia liporproteinlipazei, care activ hidrolizează lipoproteidele circulante cu eliberarea trigliceridelor; b) transportul glucozei în celule cu formarea glicerofosfatului, care asigură esterificarea acizilor graşi, ce se formează la hidroliza lipoproteinelor; c) inhibiţia lipolizei intracelulare a trigliceridelor depozitate datorită inhibiţiei directe a lipazei intracelulare. Aceste efecte sunt, posibil, determinate de deprimarea formării AMPc şi defosforilării lipazelor în ţesutul adipos.

INSULINA

Indicații	*Contraindicații*	*Reacții adverse*
Absolute: - diabet zaharat tip I, insulinodependent; - stări de precomă şi comă; - graviditatea şi lactația; - stări când sunt contraindicate antidiabeticele orale. **Relative:** - diabet zaharat tip II, insulinonedependent cu cetoacidoză; - diabet zaharat tip II cu complicațiile sale; - caşexie; - infecţii grave, acutizarea maladiilor somatice; - traume grave, intervenții chirurgicale; - accidente cardiovasculare; - corticoterapie; - complicații degenerative: retinopatie, neuropatie, nefropatie.	**contraindicații** - hipersensibilitate la preparat; - insuficiența adenohipofizei; - insuficiența corticosuprarenală; - miocardită. **precauții:** - hipokaliemie; - angina pectorală; - hiperaciditate gastrică; - administrarea preparatelor retard în diabetul cu complicații cetoacidozice, cu infecții, intervenții chirurgicale.	- Reacții hipoglicemice: paliditate, amplificarea sudorației, palpitații cardiace etc. - Fenomene neuroglicopenice: senzație de rău, oboseală, teamă, iritație, vertij; apoi apar: greață, gastralgii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tahicardie, hipertensiune, sudorație, tremor, paloare → comă. - Lipoidodistrofie insulinică: a) lipoatrofie; b) lipohipertrofie. - Anticorpogeneza antiinsulinică; - Reacții alergice locale şi generalizate: a) prurit, indurație, eritem; b) urticarie, angioedem, bronhospasm, detresă respiratorie secundară, edem laringian, colaps vascular, artralgii, şoc anafilactic (rar). - Edem insulinic; - Abcese sau flegmoane; - Efectul Somogy.

FACTORII CE CONTRIBUIE LA DEZVOLTAREA IMUNOREZISTENȚEI CĂTRE PREPARATELE INSULINEI

Particularitățile preparatelor	*Particularitățile organismului*
- gradul deosebirii de insulina umană (umană <porcină<bovină); - impuritățile macromoleculare (glucagon, somatostatina etc.); - puritatea insuficientă a ingredienților prolongatori; - reacția acidă a soluțiilor (agregarea în țesutul celuloadipos subcutanat în punct izoelectric); - preparatele galenice, ce includ agregate sau cristale (determină o oarecare încetenire de absorbție din țesutul subcutanat, contribuie la dezvoltarea reacților imune); - dozele mari de antigeni. **Metoda de administrare** a) insulinoterapia intermitentă; b) încetinirea absorbției în dependență de locul administrării (intracutanat, > subcutanat > intramuscular > intraperitonial > intravenos)	- bolile asociate (hepatita sau alte maladii a ficatului, infecțiile etc.); - diatezele alergice (exemplu: alergia la peniciline); - predispoziția genetică (exemplu: depistarea anticorpilor către insulină în genotip HLA β_{15}); - vârsta: în vârsta infantilă şi juvenilă nivelul anticorpilor față de insulina administrată este mai înalt; la femei în perioada postclimacterică se evidențiază mai des reacțiile cutanate la începutul insulinoterapiei.

REACȚIILE ADVERSE ALE PREPARATELOR INSULINEI

Reacția adversă	***Manifestările reacției adverse***
1	**2**
Hipoglicemia	Ea poate fi determinată de: - supradozarea insulinei; - scăderea spontană a necesității în preparat (în diabet zaharat labil); - erori comise de pacient (ingerarea insuficientă de glucide, alimentarea nu la timp, efort fizic neobişnuit etc.). Hipoglicemia se poate dezvolta: - rapid (supradozarea insulinelor rapide solubile), când vor predomina fenomenele simpato-adrenale; - lent (supradozarea insulinelor cu acțiune lentă şi durabilă), când vor predomina dereglările nervoase centrale (fenomene neuroglicopenice). Printre simptoamele subiective ale hipoglicemiilor putem constata: - la început – senzație de rău, oboseală, teamă, iritație, vertij; - urmează: greață, cefalee, gastralgii, tulburări de vedere, depresie, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Printre simptoamele obiective putem constata: - tahicardie, tremor, sudorație, paloare, hipertensiune; - dacă hipoglicemia scade vădit pot surveni convulsii (mai ales la copii), dereglări neurologice reversibile (îndeosebi la vârstnici).
Lipodistrofiile	- se caracterizează prin sectoare de atrofie a țesutului adipos şi/sau sectoare cu creşterea depozitelor de grăsimi; - atrofia țesutului adipos se datorează unor procese imunologice, determinate de impuritățile ce se pot conține în preparatele insulinei, pH-ul soluției, erori ale tehnicii de administrare (preparatul rece, nimerirea alcoolului sub piele etc.). Aceste manifestări dispar când se trece la un preparat mai purificat şi cu injectarea insulinei în zona afectată; - lipohipertrofia subcutanată este cauzată, probabil, de efectul anabolic local al preparatului. Acest fenomen poate fi preîntâmpinat prin schimbarea frecventă a locului injectării.
Insulinorezistența	- se consideră atunci când necesitatea zilnică depăşeşte 200 UA; - poate fi falsă (indirectă) şi adevărată (propriu-zisă). **Insulinorezistența falsă** poate fi determinată de: - consumul excesiv de glucide; - infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale majore; - stres şi emoții puternice; - unele afecțiuni endocrine (hipersecreție de hormon somatotrop, corticosteroizi, catecolamine etc.); • asocierea cu unele medicamente (glucocorticoizii, estrogenii, progestativele, preparatele tiroidiene, fenitoina, litiul, neurolepticele fenotiazinice, acidul nicotinic, diazoxidul, furosemidul, diureticele tiazidice, heparina etc.). **Insulinorezistența adevărată**: - este foarte rară şi apare în condiții cronice; - se consideră că ea este de natură imunologică prin prezența în sânge a imunoglobulinelor G (Ig G) care leagă specific hormonul, inactivându-l. La majoritatea bolnavilor ce administreză insulina, în sânge este un titru redus de anticorpi antiinsulinici Ig G care într-o oarecare măsură neutralizează acțiunea hormonului. Uneori, preponderent la persoanele cu sensibilitatea redusă a țesuturilor la insulină (la obezi) sau la cei ce au urmat cândva tratamentul cu insuline slab purificate din bovine, se determină un titru înalt de IgG. Aceasta creşte necesitatea în insulină peste 200 UA/zi. Introducerea în practica medicală a insulinelor purificate a redus această complicație; - în cazuri rare, insulinorezistența poate fi determinată de epurarea excesivă a hormonului din organism sau prezența unor defecte la nivelul receptorilor insulinici sau la etapele ce urmează activării receptorilor.

1	2
Alergia	La preparatele de insulină se constată relativ rar şi se poate manifesta prin reacţii sistemice sau locale: • **manifestările sistemice:** se pot constata edemul Quincke, şocul anafilactic cauzate de prezenţa Ig E în titru mare cu eliberarea histaminei din mastocite; • **reacţiile alergice locale:** se pot menţiona erupţii cutanate, urticarie, fenomenul Artius. De regulă, aceste reacţii sunt mai frecvente la insulinele slab purificate prin prezenţa a aşa impurităţi ca somatostatina, proteina C, proinsulina, glucagonul sau la cele de bovine şi mai rar porcine prin diferenţa de aminoacizi (respectiv 3 şi 1) faţă de insulină umană. Utilizarea insulinelor purificate reduce vădit posibilile reacţii alergice, iar administrarea insulinelor umane reduce în totalitate acest risc.
Edemele insulinice	- se pot manifesta prin edem cerebral, pulmonar, a ţesutului adipos, organelor interne; - sunt cauzate de micşorarea bruscă a nivelului glucozei extracelulare faţă de menţinerea unei concentraţii majore în celulă; - din aceste considerente, supradozarea insulinei printr-o infuzie exagerată este periculoasă; - în cazul unor hiperglicemii marcate micşorarea bruscă a glicemiei (sub 12-13 mmol/l) nu este binevenită. Normoglicemia poate fi realizată ceva mai târziu, odată cu adaptarea pacientului; - în cazul apariţiei edemelor insulinice se prescriu diuretice cu acţiune rapidă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid etc.). Pe parcursul utilizării preparatelor de insulină mai pot surveni: creşterea masei corporale (obezitatea) şi dereglări tranzitorii oftalmice ale refracţiei (la începutul insulinoterapiei).
Sindromul Samodji.	- este cauzat de supradozarea cronică a insulinei. - în orice timp pe parcursul a 24 ore nivelul insulinemiei e mai mare decât necesar. → sau la hipoglicemie (care nu este depistată de bolnav totdeauna), sau la abuz de alimente (bulimie); - hipoglicemia de diferită geneză (supradozarea insulinei, efort fizic excesiv, administrarea alcoolului, alimentaţia insuficientă) provoacă o hiperglicemie de ricoşet pe o durată de 8–24 ore; - excesul de insulină şi hipoglicemia stimulează secreţia hormonilor contrinsulari → hiperglicemia de ricoşet; - eliberarea acestor hormoni pe fondalul insulinoterapiei→oscilaţii considerabile ale nivelului glucozei în sânge → evoluţia instabilă a diabetului zaharat tip I la mulţi bolnavi; - în cazurile în care eliberarea hormonilor contrinsulari poate fi destul de mare şi de durată →dezvoltarea cetonuriei şi chiar a cetoacidozei diabetice; - hiperglicemia, îndeosebi nocturnă şi în orele dimineţei, poate fi cauzată nu de deficitul, ci de supradozarea insulinei; - ca urmare – hiperglicemiile pot fi preîntâmpinate prin micşorarea dozelor insulinei.

INFLUENȚA UNOR MEDICAMENTE ASUPRA EFECTELOR INSULINEI

Măresc efectul hipoglicemic al insulinei	**Micşorează efectul hipoglicemic al insulinei**
- Alfa-adrenoliticele (fentolamina, prazosina etc.) - Metildopa - Amfetamina - IMAO - Steroizii anabolizanţi (nandrolona decanoat şi fenilpropionat) - Clofibratul - Tetraciclina - Beta-adrenoliticele (propranololul etc.) - Alcoolul	- Glucocorticoizii - Estrogenii şi progestativele - Fenitoina (difenina) - Carbonatul de litiu - Neurolepticele, fenotiazinice (clorpromazina etc.) - Antidepresivele triciclice (amitriptilina etc.) - Simpatomimeticele - Acidul nicotinic - Diazoxidul - Furosemidul - Diureticele tiazidice - Heparina - Fenolftaleina

PRINCIPIILE DE DOZARE A INSULINEI

Parametrii	***Principiile de dozare***
Date fiziologice	- la un individ sănătos cu pondere normală se secretă 18-40 UA în 24 ore sau 0,2-0,6 UA/kg; - aproximativ 50% constituie secreția bazală (cu o viteză de 0,5-1 UA/oră) şi 50% ca răspuns la administrarea hranei (la ingerarea glucozei viteza creşte până la 6 UA/oră); - - la obezi cu insulinorezistență, dar fără diabet zaharat, secreția hormonului după masă se majorează de 4 ori.
Diabet zaharat	- la bolnavii cu diabet zaharat tip1 necesitatea în insulină poate constitui 0,2-1 UA/kg (în mediu 0,5-0,7 UA/kg), în timp ce la cei cu obezitate poate ajunge până la 2 UA/kg.; - la pacienții cu necesitate sub 0,5 UA/kg se estimează că este păstrată o oarecare secreție a insulinei sau aceştea sunt mai sensibili la hormon datorită stării sale fizice bune; - la bolnavii cu diabet, ca şi la indivizii sănătoşi, necesitatea în insulină bazală (necesară pentru neutralizarea glucozei produsă de ficat) constituie 40-60% din doza nictemerală, iar restul constituie insulina postprandială (administrată la fiecare masă pentru asimilarea produselor alimentare); - cea mai optimală se consideră administrarea insulinei conform ritmurilor biologice de secreție (la mese); - la un pacient cu diabet zaharat nou depistat doza inițială de insulină se determină reeşind din calculul 0,2-0,6 UA/kg pentru adult, ce practic acoperă necesitatea fiziologică;la copii – 0,7-1 UA / kg; la gravide – 0,7-0,8 UA/ kg; în comă – 1 UA/kg.
Regimurile de insulinizare	- pot fi fiziologice şi nefiziologice; - cele nefiziologice nu simulează secreția normală beta-insulinică şi prezintă administrarea izolată a insulinelor prolongate sau bazale; - regimurile fiziologice sunt destinate pentru a modela secreția normală de insulină prin utilizarea separată a preparatelor bazale şi prandiale în cadrul schemelor combinate; - insulinele prandiale (cele cu acțiune rapidă şi scurtă) realizează o insulinizare prin 3-5 injecții şi sunt folosite doar în cazuri speciale (diabet labil sau opțional). Repartizarea dozelor se poate efectua după raportul: 3 prize – 2 : 3 : 1 sau mai frecvent 2,5 : 2,5 : 1; 4 prize – 2,5 : 2,5 : 3 : 1 sau 3 : 2,5 : 2,5 : 1; - insulinele bazale sau prolongate asigură sau intenționează de a realiza o insulinizare bazală. Însă acest regim de dozare este nefiziologic (ca monoterapie insulinică) şi se foloseşte mai frecvent în diabetul zaharat tip 2 cu insulinoterapie condiționată (insulină + antidiabetice orale). Se pot recomanda insulinele prolongate (de exemplu- NPH) într-o priză seara, iar dacă doza depăşeşte 40 UA pe zi – 2 prize 2 : 1 (2/3 seara şi 1/3 dimineața). Cu acelaşi scop se poate injecta insulina bazală (glargin) o dată pe zi în orice timp al zilei; - la utilizarea concomitentă a insulinelor rapide sau scurte cu cele prolongate sau bazale se realizează un regim combinat. Acesta este cel mai utilizat în practica medicală, în care raportul cel mai frecvent folosit este de 1 : 2 (1/3 sau 30% insulină rapidă sau scurtă şi 2/3 sau 70% insulină prolongată), deşi pot fi şi alte raporturi în % - 10:90, 20:80, 25:75, 40:60 sau 50:50 %. Schemele de insulinizare sunt foarte variate, dintre care mai recomandate sunt: a) insulina rapidă sau de scurtă durată se administrează înainte de mese, iar seara înainte de somn - insulina prolongată (NPH) (1/3 din doza zilnică); b) dimineața – insulină rapidă sau de scurtă durată + insulină de durată intermediară (NPH), înainte de cină - insulină simplă, iar la 22-23^{00} – insulină prolongată (NPH); c) insulină simplă + insulină intermediară – dimineața şi seara; d) dimineața, înainte de dejun – insulină prolongată (uneori şi înainte de cină), iar înainte de mese – insulină simplă ; e) Insulina bazală (glargină) + insulină rapidă sau de scurtă durată la mese. Pentru realizarea regimului combinat de insulinizare se poate recurge la: insulinele premixate (de tip mixtard sau humulin M_2-M_5), injectarea separată a preparatelor insulinelor cu acțiune rapidă sau de scurtă durată şi celor bazale sau prolongate la aceleaşi ore sau ore diferite, injectarea insulinelor cu acțiune rapidă sau de scurtă durată şi celor bazale mixate ex tempore. Cea mai rațională este determinarea individuală a tipului de insulină şi a regimului de dozare în concordanță cu profilul glicemic al pacientului pentru a imita un regim cât mai fiziologic de insulinizare.

ANTIDIABETICELE ORALE

Sunt compuşi de sinteză, activi pe cale orală, care pot fi eficace în unele forme uşoare sau medii de diabet, atunci când boala nu poate fi controlată numai prin dietă, iar injectarea insulinei nu este indispensabilă.

CLASIFICAREA

I. După apartenența de grup şi generații

A. Sulfonilureicele(su) :	*I generație:* tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă; *II generație:* glibornuridă, glipizidă, glibenclamidă, gliclazidă, gliquidonă, glimepiridă, glizoxepidă.
B. Meglitinidele:	repaglinidă, nategilinidă.
C. Biguanidele:	*I de scurtă durată* **(4-6 ore):** buformină, metformină *II de durată lungă* **(14-16 ore):** buformină – retard, metformină – retard
D. Tiazolidindionele:	roziglitazon, pioglitazon, englitazon, ciglitazon
E. Tetrazaharidele:	acarboză, miglitol
F. Inhibitorii aldoreductazei:	tolrestat, epalrestat
G. Incretinele:	agoniştii GLP-1 (exenatid, liraglutid), antagoniştii sau blocantele DPP-IV (sitagliptină, vildagliptină, saxagliptină),
H. antagoniştii GB_1-receptorilor canabinoizi	rimonobant
K. analogii amilinei	pramliptid
L. Preparatele combinate:	glibomed (glibenclimidă + metformină), glucovance (glibenclamidă + metformină), avandamet (metformină + roziglitazon), avandaril (roziglitazon+glimepiridă).

II. În dependență de influența asupra glicemiei se disting:

A. Antidiabetice propriu-zise:	A. *Hipoglicemiante:* sulfonilureicele, meglitinidele, tiazolidindionele; incretinele *B. Antihiperglicemiante sau euglicemiante:* biguanidele
B. Antidiabetice indirecte (convenționale):	Tetrazaharidele, Inhibitorii aldoreductazei

DERIVAȚII SULFONILUREICI
CLASIFICAREA

După generații	
Generația I **Generația II**	- tolbutamida (butamid, diabetol, orabet, orinase etc.), - clorpropamida (diabinese, melinese, prodiaben etc.), - tolazamida, acetohexamida, - glibenclamida (maninil, daonil, euglicon, betanaz etc.), - glipizida (glucotrol), - gliclazida (predian, diamicron, diabeton MB, glucostabil), - gliquidona (glurenorm), - glimepirida (amaril, glemaz), - glibornurida, - glizoxepida.
După durata acțiunii	1. **De scurtă durată (**5-8 ore): tolbutamida, gliquidona, glibornurida, glipizida. 2. **De durata intermediară** (10-18 ore): acetohexamida, tolazamida, glibenclamida, gliclazida. **3. De lungă durată (24-72 ore):** clorpropamida

PRINCIPALELE SULFONILUREICE DE GENERAȚIA I ŞI II

Denumirea internațională	*Sinonime*	*Cantitatea de preparat*	*$T_{1/2}$ limite şi medie, ore*	*Durata de acțiune, ore*	*Doza zilnică uzuală, mg*	*Doza zilnică maximă*	*Excreția renală, %*
Tolbutamida	Arfosin, Dolipol, Orinase, Rastinon etc.	0,5-1g	4 -25 (7)	6-8	1000-2000	3g	100
Clorpropami-da	Diabenere, Diabetoral etc.	0,125-0,25g	25-60 (35)	24-72	100-500	0,5g	90-95
Acetohexami-da	Dymelor	0,25-0,5g	1-2 (1,5)	8-12	100-1000	1,5g	75
Tolazamida	Tolinase, Tolanase	0,1g; 0,25g; 0,5g	7	12-18	2,5-1,5	1g	95
Glibenclami-da	Glyburide, Englucon, Benglamid, Daonil etc.	2,5mg; 3,75mg; 5mg	5	16	2,5-40	20mg	50
Glipizida	Minidiab etc.	5mg	6	12-14	80-240	40mg	70
Gliclazida	Diamicron etc.	80mg	6-16 (10)	6-12	12,5-75	240mg	60-70
Glibornurida	Glutril, Gluborid etc.	25mg	8	8-12	15-120	100mg	65
Gliquidona	Glurenorm etc.	15-30mg	1,5-2	5-7	2-16	180mg	5 (95% biliar)
Glizoxepida	Prodiaban	4mg	1,7	8-24		-	80

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL DERIVAȚILOR SULFONILUREICI

Mecanismul pancreatic este condițoinat de:	- SU + receptorii specifici (după tipul stimulatorilor fiziologici –glucozei, leicinei) ai celulelor-beta asociați cu canalele ionice de K^+ → ↓efluxului K^+ din celulă. → depolarizarea cu deschiderea canalelor Ca^{2+} → influxul Ca^{2+} în celulă. → Ca^{2+} în exces se leagă de calmodulină → activează tirozinkinaze specifice → exocitoza insulinei din granule; - acest mecanism este blocat de activatorii canalelor de K^+, diureticele tiazidice şi antagoniştii calciului (doze mari); - la expunerea continuă la acțiunea SU se poate dezvolta o desensibilizare a receptorilor de tip „down regulation" cu ineficacitatea preparatelor; - ↑secreția insulinei, dar nu sinteza ei; - la utilizarea de durată-↓nivelul glucagonului, prin mecanism indirect datorită secreției insulinei şi secundar prin ↑ eliberării somatostatinei → ↓ secreției celulelor-alfa.
Mecanismul extrapanc-reatic este cauzat de:	- creşterea afinității şi densității receptorilor insulinici; - stimularea sintezei transportorilor glucozei; - inhibarea gluconeogenezei; - majorarea sensibilității celulelor-țintă la insulină; - stimularea lipo- şi glicogenezei în miofibrile şi adipocite prin activarea glicozil-fosfatidilinozitol protaminkinazei C specifice; - ↓ producerii glucozei de către ficat este determinată de majorarea în hepatocite a fructozo-2,6-difosfat, ce inhibă gluconeogeneza. În rezultat are loc: - ameliorarea metabolismului glucidic la nivelul ficatului; - ↓ lipolizei şi ↑lipogenezei în țesutul adipos; - facilitarea utilizării glucozei în muşchi.

EFECTELE DERIVAȚILOR SULFONILUREICI

Efectul hipoglice-miant	- SU pot ↓ hiperglicemia şi provoca o hipoglicemie; - sunt eficace la pacienții cu funcția endocrină păstrată a pancreasului; - se constată sub influența lor ↑ nivelului plasmatic al insulinei şi răspunsul pancreasului la încărcarea glucidică, efect mai evident în primele luni de tratament; - SU sunt eficiente la diabeticii cu diabet tip 2, îndeosebi cu masa corporală normală, la care se constată o micşorare a secreției insulinei; - este adecvat în cazul unei hiperglicemii mici sau moderate (nu mai mult de 200 mg/100 ml) şi care ar necesita o insulină exogenă sub necesitățile fiziologice (sub 40 UA/zi; - este mai intens în primele luni de tratament, posibil datorită: ↑ secreției de insulină, ↓clirensului hepatic al insulinei, ↑ nivelului insulinei pe nemâncate, ↑secreției insulinei la administrarea internă a glucozei; - ulterior, deşi are loc revenirea nivelului insulinemiei la cifrele inițiale, glicemia se menține la nivel favorabil, posibil prin influența mai bună a insulinei asupra celulelor-țintă şi reducerea acțiunii toxice a hiperglicemiei asupra beta-celulelor; - la utilizarea de durată, acțiunea de stimulare a secreției insulinei se reduce (micşorarea numărului de receptori pe celulele-beta).
Efectul antitrombotic, inclusiv antiagregant, fibrinolitic (glimepirida, gliclazida, glipizida)	- Glimepirida inhibă selectiv COX şi formarea de tromboxan A_2 → ↓ agregării plachetare; - Gliclazida, inhibă adeziunea şi agregarea trombocitelor prin diminuarea nivelului factorilor de activare (beta-tromboglobulinei, tromboxanului A_2), cu ameliorarea microcirculației. S-a constatat că preparatul normalizează permeabilitatea vasculară, activează procesele fiziologice de fibrinoliză a endoteliului şi creşte activitatea activatorului tisular al plasminogenului; - efectul antiagregant şi fibrinolitic a fost descris şi la glipizidă, glibenclamidă.
Acțiunea antioxidantă (glimepirida, gliclazida)	- Glimepirida ↑ nivelul alfa-tocoferolului endogen, activitatea catalazei, glutationperoxidazei şi superoxiddismutazei cu diminuarea stresului oxidativ, persistent la bolnavii cu diabet zaharat; - Gliclazida ↓conținutul produselor peroxidării lipidelor şi ↑ acivitatea superoxiddismutazei eritrocitare.

INDICAȚIILE ŞE REGIMUL DE DOZARE AL SULFONILUREICELOR

Indicațiile	- la bolnavii cu forme uşoare sau moderate de diabet zaharat tip 2 în următoarele cazuri: - pacienții peste 35-40 ani; - bolnavii cu pondere normală, mai rar cu obezitate; - când maladia nu poate fi controlată prin dietă, exerciții fizice etc.; - în asociere cu biguanidele, acarboza sau alte antibiabetice orale;
Regimul de dozare	Pentru stimularea optimă a secreției de insulină este rațional de a administra sulfonilureicele cu 30 min. înainte de masă (excepție pot face doar cazurile de intoleranță gastrică). Regimul de dozare depinde de activitatea preparatului, durata de acțiune şi particularitățile evoluției maladiei. De regulă, titrarea dozelor se face treptat, în dependență de efectul obținut la un interval de circa 7 zile. Preparatele pot fi administrate într-o priză sau subdivizate în 2-3 prize (chiar şi preparatele de durată lungă la doze mari). Tolbutamida se recomandă în doze a 0,5-2 g/zi. Inițial se administrează 500 mg dimineața, cu creşterea a câte 500 mg fiecare săptămână, cu repartizarea dozelor în 1-3 prize. Tolazamida se indică în doze de 0,1-1 g/zi, subdivizate la necesitate în 2 prize. Clorpropamida se prescrie obişnuit 250 mg dimineața şi rar peste 0, 5 g/zi, când creşte riscul icterului. Glibenclamida se recomandă în doze de la 2,5 la cel mult 15 mg/zi, în dependență de starea pacientului. Astfel, în diabetul recent depistat se începe cu 2,5 mg înainte de micul dejun. Dacă doza depăşeşte 10 mg/zi, atunci ea se repartizează în 2 prize (dimineața şi seara). Doze mai mici sunt necesare la bătrîni. Glipizida se prescrie în doze de 2,5-30 mg/zi în 1-3 prize, iar gliclazida – 90-320 mg/zi dimineața şi seara. Gliquidona, din cauza efectului scurt, se administrează de 2-3 ori/zi, în doze de 30-120 mg/zi. Dozele terapeutice pentru glibornuridă constituie 12,5-75 mg/zi în 1-3 prize.

CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE SULFONILUREICELOR

Contraindicațiile	- diabet zaharat tip 1; - diabet zaharat tip 2 în următoarele situații: a) forme grave, decompensate cu cetoacidoză; b) prezența complicațiilor diabetice (micro-, macroangiopatii); c) infecții intercurente, traumatisme majore; intervenții chirurgicale; d) graviditate şi lactație; e) come şi precome diabetice; - cu precauții în insuficiența hepatică.
Reacțiile adverse	- hipoglicemie până la comă (îndeosebi la preparatele de generația II); - dereglări digestive (la 5% - greață, vomă, anorexie, diaree, dureri abdominale); - manifestări alergice (la 2-3% - erupții cutanate, prurit, eritem polimorf, dermatită exfoliativă); - dereglări hematologice (ca excepție – leucopenie şi trombocitopenie reversibile, agranulocitoză); - icter colestatic (la doze mari); - creştere ponderală (obezitate); - creşterea riscului maladiilor cardiovasculare; - edeme (la utilizarea clorpropamidei); - efect teratogen (anomalii) şi fetotoxic (hipoglicemii la făt); - rezistență secundară la sulfamide şi tahifilaxie; - efect antabus (asocierea cu alcoolul).

FARMACOCINETICA SULFONILUREICELOR

Absorbția	- sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal; - ingestia alimentelor poate modifica viteza pasajului prin mucoasă; - absorbția glipizidei este întârziată cu 30 min., dacă medicamentul este luat în timpul mesei, de aceea el ar trebui administrat cu 30 min. înainte de masă; - absorbția glibenclamidei nu este afectată de alimentație, dar necesită 30-60 min. până atinge nivelul capabil să reducă glicemia, de aceea este recomandabilă utilizarea înaintea meselor.
Distribuția	- se leagă cu proteinele (îndeosebi cu albuminele) în proporție de 75-95%; - moleculele de albumine au mai multe locuri de ataşare cu afinități diferite pentru sulfonilureice; - cuplarea cu proteinele poate fi influențată de alte medicamente, modificarea cuplării poate fi rezultatul unor interacțiuni medicamentoase.
Metabolismul	- metabolizarea are loc în ficat, rezultând compuşi inactivi, cu excepția acetohexamidei (al cărui produs de degradare L-hidroxihexamida are o acțiune hipoglicemiantă de 2,5 ori mai mare), tolazamidei (trei metaboliți inactivi şi trei cu efect hipoglicemiant) şi mai puțin a glibornuridei (un metabolit din cei 6 este activ).
Eliminarea	- eliminarea se face, îndeosebi pentru metaboliți, pe cale renală, cu excepția gliquidonei care se excretă biliar; - clorpropamida se elimină aproximativ 60% prin urină sub formă activă, ce reprezintă risc de acumulare în insuficiență renală; - rata de metabolizare şi de excreție a sulfonilureicelor prezintă variații individuale importante, probabil determinate genetic. Se presupune că o treime din populație este lent eliminatoare, iar o parte nedefinită - rapid eliminătoare. De aici rezultă şi consecințele respective.

INTERACȚIUNILE SULFONIILUREICELOR

I. Antagonizează acțiunea sulfonilureicelor		**II. Potențează acțiunea sulfonilureicelor**	
Preparatele	***Mecanismul de acțiune***	***Preparatele***	***Mecanismul de acțiune***
A. Diureticele (tiazidele, furosemidul), fenitoina, beta-blocantele, diazoxidul, corticosteroizii, estrogenii, indometacina, izoniazida, acidul nicotinic.	alternează eliberarea sau acțiunea insulinei	A. Sulfamidele, salicilații, derivații de pirazolonă (fenilbutazona, sulfinpirazona, oxifenbutazona), clofibratul,anticoagu-lantele cumarinice.	deplasează sulfonilureicele de pe proteinele plasmatice
B. Alcoolul, rifampicina	scurtează timpul de înjumătățire prin inducție enzimatică	B. Dicumarolul, cloramfenicolul, derivații de pirazolonă (fenilbutazona etc.), inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO), sulfafenazolul	prelungesc timpul de înjumătățire prin mecanism enzimatic
C. Fenotiazinele, acetazolamida	mecanisme neprecizate	C. Probenecidul, salicilații, derivații de pirazolonă (fenilbutazona etc.), alopurinolul	scad excreția urinară a sulfonilureicelor şi a metaboliților acestora
		D. Guanetidina, beta-blocantele, IMAO, alcoolul, salicilații	cresc efectul hipoglice-miant al sulfonilureicelor.

BIGUANIDELE

MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTELE BIGUANIDELOR

Mecanismul de acțiune	**mecanism extrapancreatic**: a) sensibilizarea țesuturilor periferice la acțiunea insulinei prin următoarele mecanisme: - potențarea acțiunii insulinei; - creşterea afinității şi numărului receptorilor la insulină; - stimularea activității tirozinkinazice a receptorilor insulinici; -amplificarea sintezei glicogenului; - stimularea expresiei şi activității transportorului glucozei GLUT4; - indirect, sensibilitatea la insulină se poate majora prin intensificarea esterificării acizilor graşi şi inhibarea lipolizei în țesutul adipos; b) capacitatea preparatelor de a reduce formarea glucozei de către ficat prin: - creşterea sensibilității hepatocitelor la insulină; - diminuarea gluconeogenezei şi glicogenolizei ce asigură normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate; c) capacitatea de a micşora absorbția glucidelor din intestin cu atenuarea ulterioară a picurilor glicemiei postprandiale, asociată cu riscul letalității precoce din cauza maladiilor cardiovasculare; d) efect pozitiv asupra stresului oxidativ, relevat fie prin captarea nemijlocită a radicalilor liberi, fie prin inhibarea generării radicalilor superoxid (O^{2-}); e) în muşchi este favorizată captarea glucozei cu oxidarea ei şi sinteza sporită a glicogenului; f) la nivelul mucoasei intestinale are loc favorizarea trecerii glucozei în lactat cu absorbția ulterioară a acestuia în sânge şi utilizarea lui în ficat în gluconeogeneză; g) biguanidele pot micşora nivelul glucagonului în sânge.
Efectele	**Efectul hipoglicemiant** - ↓ hiperglicemia, dar nu modifică practic glicemia normală; - micşorează şi hiperinsulinemia; - metformina este eficientă în nivele ale glicemiei ce nu depăşesc 200 mg/100 ml; - efectul antihiperglicemiant creşte odată cu majorarea dozelor de la 500 la 2500 mg fără a se majora riscul efectelor adverse gastro-intestinale sau acidozei lactice; - pot reduce excesul ponderal, spre deosebire de sulfonilureice şi insulină; - pot preîntâmpina dezvoltarea diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu dereglarea toleranței la glucoză prin stoparea pierderii capacității secretorii a beta-celulelor pancreasului. Această acțiune profilactică se consideră benefică la biguanide şi este rezonabil de a fi utilizată până la apariția manifestărilor clinice ale diabetului zaharat tip 2 (cu 5-7 ani înainte). **Alte efecte** a) asupra **metabolismului lipidic**, manifestat prin: - ↓ nivelului trigliceridelor prin scăderea sintezei hepatice a lipoproteidelor de densitate foarte mică (VLDL) cu 10-20%, colesterolului lipoproteidelor de densitate mică (LDL) cu 10%, acizilor graşi liberi şi majorarea conținutului lipoproteidelor de densitatea mare (HDL) cu 10-20%; - inhibarea lipolizei în muşchi şi țesutul adipos. Aceste efecte sunt cauzate de diminuarea hiperinsulinemiei, iar ele contribuie la înlăturarea insulinorezistenței, frecvente la obezi. b) **efect anorexigen** cu reducerea utilizării alimentelor. Acesta se va răsfrânge pozitiv şi asupra efectului hipoglicemiant prin micşorarea nivelului glucozei şi a masei corporale, respectiv- a gradului obezității, unul din factorii de bază a insulinorezistenței. c) **efect antitrombotic** – o influență benefică a metforminei asupra hemostazei, ce se manifestă prin: - ↓ nivelului inhibitorului activatorului plasminogenului şi factorului Vilebrand, a fibrinogenului; - ↑ concentrației activatorului plasminogenului, activității fibrinolitice; - acționează nemijlocit asupra structurii fibrinei şi inhibă agregarea plachetară. d) **acțiunea cardioprotectoare** – se manifestă prin influența benefică asupra simptoamelor clinice şi electrocardiografice la pacienții cu cardiopatie ischemică cu sau fără diabet zaharat tip 2.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE AL BIGUANIDELOR

Indicațiile	- diabetul zaharat tip 2 cu obezitate; - diabetul instabil în care se asociază la insulină pentru a reduce pericolul de hipoglicemii; - asociate cu sulfamidele în cazul controlului insuficient al glicemiei cu ultimele; - sunt tendințe de a prescrie biguanidele în „sindromul X" manifestat prin insulinorezistență, dereglarea toleranței la glucoză, simptoame de diabet zaharat tip2, hiperinsulinemie, creşterea trigliceridelor, VLDL, micşorarea colesterolului HDL, hipertensiune arterială.
Regimul de dozare	- tratamentul cu metformină se inițiază cu câte 0,5 de 2 ori/zi (la dejun şi cină). - la necesitate, doza se poate creşte până la 1,5 -2 g/zi (maxim 2,5 g/zi) la intervale de 1-2 săptămâni; - metformina-retard se indică câte 850 mg la intervale de 12 ore şi este preferabilă în cazul necesitâți dozelor mai mari. Simptoamele digestive sunt mai rare.

CONTRAINDICAȚIILE, REACȚIILE ADVERSE ŞI FARMACOCINETICA BIGUANIDELOR

Contraindica-țiile	- formele grave, decompensate de diabet; - maladiile renale sau insuficiența renală; - insuficiența cardiacă sau respiratorie; - infarct recent de miocard; - sarcină şi lactație; - cercetări cu iod radioactiv; - febră, greață, vomă; - hipersensibilitate la preparat; - afecțiunile hepatice sau insuficiența hepatocelulară; - comele şi precomele diabetice, diabetul zaharat tip 1 (ca monoterapie); - infecții grave; stări hipoxice (şoc, septicemie, pneumopatii etc.); - asocierea cu alcool sau medicamentele ce conțin alcool (riscul acidozei lactice cu deces).
Reacțiile adverse	- dereglări dispeptice (greață, vomă, discomfort abdominal, anorexie marcată, gust metalic, uneori diaree persistentă); - lactacidoză; - tahicardie şi majorarea presiunii arteriale; - anemia B12- deficitară şi prin deficit de acid folic; - accentuarea hipoglicemiei la asocierea cu insulină şi sulfamidele antidiabetice.
Criteriile de inofensivitate	- controlul lactatului în sânge (lactacidoză); - administrarea la mese pentru a evita greața, voma, disconfortul abdominal, îndeosebi la începutul tratamentului; - controlul FCC şi PA (pot creşte); - controlul sângelui (posibilă anemia prin deficit de vit.B12 şi acid folic); - simptoamele de hipoglicemie la asocierea cu insulina, sulfonilureicele.
Farmacocine-tica	- biguanidele se indică în timpul sau imediat după masă; - absorbția este rapidă şi bună cu o biodisponibilitate de 50-60%; - o cuplare intensă cu proteinele realizează buformina şi fenformina în timp ce metformina nu se leagă cu ele; - circa 30-40% buformină şi fenformină se metabolizează în ficat, - metformina completamente se elimină sub formă neschimbată prin urină; - perioada de înjumătățire în plasmă este de 3 ore pentru metformină şi circa 5 ore pentru fenformină şi buformină; - durata de acțiune este de circa 5 ore la fenformină şi 11 ore la buformină şi metformină. Din aceste considerente, formele obişnuite se indică de 2-3 ori/zi, iar cele retard 1-2 ori/zi. - Buformina este o alternativă a metforminei.

TETRAZAHARIDELE

Parametrii	***Acarboza (glucobai)***
Provinienţa	Acarboza prezintă o pseudotetrazaharidă, căpătată prin metodă biologică
Mecanismul de acțiune	- Inhibă competitiv, la nivelul mucoasei intestinale alfa-glucozidazele (maltaza, glucoamilaza, zaharaza, izomaltaza), enzime ce degradează o mare parte din dipeptidele rezultate în urma digestiei hidraților de carbon alimentari, cu diminuarea asimilării glucidelor şi îndeosebi a glucozei din di-, oligo- şi polizaharide.
Farmaco-dinamia	- scade glicemia postprandială mult mai mult decât o dietă bogată în fibre alimentare şi contribuie la nivelarea profilului glucidic în timpul zilei; - diminuă glicemia a jeun, concentrația hemoglobinei glicolizate, insulinemia (cu 20-30%), trigliciridemia şi colesterolemia; - la utilizarea îndelungată duce la micşorarea concentrației glucozei în sânge pe nemâncate; - nu modifică masa corporală. - ↑ nivelul glucagon peptidei-1 (GLP – glucagon-like peptid 1) post prandial tardiv; - ↓ eliberarea polipeptidei gastrice inhibitorii (GIP – gastric inhibitory polipeptyd) şi a altor peptide intestinale, indusă de ingestia alimentelor.
Indicațiile	- diabet zaharat tip II ca monoterapie sau asociată cu antidiabeticele orale; - diabet zaharat tip I în asocierea cu insulina. E necesar respectarea dietei.
Regimul de dozare	- Tratamentul se începe cu 50mg 3 ori/zi, crescând treptat doza până la 100mg sau chiar 200mg 3ori/zi. Creşterea dozei se face cu un interval de 1-2 săptămâni. Comprimatele se administrează nemijlocit înainte de masă sau fărâmițate la începutul mesei.
Contraindi-cațiile	- la copii până la 18 ani; - graviditate; - în maladii cronice intestinale cu dereglarea digestiei, meteorism.
Reacțiile adverse	- discomfort abdominal; - meteorism sever; - crampe abdominale; - diaree.
Precauțiile	- Doza antidiabeticului se poate micşora la asocierea acarbozei. Antiacidele, colestiramina, enterosorbenții şi enzimele ce contribuie la digestie pot reduce acțiunea preparatului. Se evită utilizarea concomitentă.

TIAZOLIDINDIONELE
MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTELE

Mecanismul de acțiune	Pioglitazon (actos), Rosiglitazon (avandia) - Agonişti selectivi ai receptorilor activatori al proliferării peroxizomale (PPARgama) din muşchi, țesutul adipos, ficat şi miocard. Complexul → se leagă cu ADN şi modulează transcripția mai multor gene cu modificarea răspunsului insulinic (formării GLUT4, lipoproteinlipazei, enzimelor etc.) Receptorii PPAR-γ au un rol important în: - depozitarea lipidelor în țesutul adipos subcutanat; - dezvoltarea şi diferențierea adipocitelor; - ↑ de adinopectină → stimulează oxidarea acizilor graşi liberi, scade nivelul plasmatic al trigliceridelor şi ameliorează metabolismul glucidic →↑sensibilității la insulină (insulinorezistența corelează cu nivele reduse de adiponectină) Stimularea receptorilor PPAR-γ: - inhibă expresia genei leptinei; - ↓ factorului de necroză tumorală alfa (TNFα) → un inhibitor al expresiei genei PPAR-γ. Agoniştii selectivi ai receptorilor PPAR-γ influențează asupra căii de semnalizare a insulinei prin creşterea expresiei genei transportorului intracelular al glucozei GLUT4 → ↑ utilizării glucozei la periferie
Efectul hipoglicemiant se realizează prin:	- creşterea sensibilității ficatului, muşchilor şi țesutului adipos la insulină; - amplificarearea acțiunii insulinei endogene, - diminuarea insulinorezistenței; - reducerea eliberării glucozei din ficat; - creşterea captării glucozei de muşchi; - reduce nivelul HB1c; - efectul maxim lent – peste 1-2 luni; - ↓ conținutul acizilor graşi liberi. - la tratamentul de durată ↓ nivelului trigliceridelor şi ↑ HDL, fără a modifica pe cel al LDL şi colesterolului total.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE AL TIAZOLIDINDIONELOR

Indicațiile	DZ tip II: - adjuvant la dietă şi exerciții fizice; - monoterapie la ineficacitatea dietei şi exercițiilor fizice; - asociat la sulfonilureice, biguanide sau insulină; - terapie triplă cu sulfonilureice şi biguanide.
Regimul de dozare	<u>Roziglitazon:</u> - indiferent de mese în 1-2 prize; - doza inițială 4 mg/zi; - doza se creşte până la 8 mg/zi la 6-8 săptămâni; - la asocierea cu insulină doza- 4 mg/zi, rar 8 mg/zi <u>Pioglitazon:</u> - indiferent de mese odată pe zi; - doza ca monoterapie 15-45 mg/zi; - la asocieea cu sulfonilureicele, biguanidele, insulina- 15-30 mg/zi; - La asocierea cu sulfonilureice şi insulina- corecția dozelor acestora (cu 10-25%).

CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE TIAZOLODINDIONELOR

Contraindicațiile şi precauțiile	Tiazolidindionele sunt contraindicate în: - afecțiuni moderate sau grave hepatice; - hipersensibilitate la preparat; - DZ tip I; - graviditate şi lactație; - cetoacidoză diabetică; Tiazolidindionele se utilizează cu precauție în: - insuficiență cardiacă, renală, edeme; - sindrom premenopauzal etc.
Reacțiile adverse	- hipoglicemie; - anemie; - micşorarea hemoglobinei şi hematocritului; - edeme periferice; - simptoame ale insuficienței cardiace; - edem pulmonar; - ↑ tranzitorie a transaminazelor şi masei corporale. Posibilitatea hipoglicemiilor: - este foarte mică în cazul monoterapiei; - poate creşte în cazul asocierii cu preparatele insulinei, sulfamidele antidiabetice şi rar cu metformina. Edemele periferice sunt: - determinate de retenția lichidului → simptoamele insuficienței cardiace, chiar până la edem pulmonar; - mai frecvente – la asocierea roziglitazonului cu insulina; - ↑ masei țesutului adipos, →sporirea masei ponderale. Dereglările hematologice sunt rare, mai frecvente la asocierea cu metformina, nu au manifestări clinice şi, posibil, pot fi determinate şi de retenția lichidului, nu necesită suspendarea tratamentului.
Criteriile de inofensivitate	- controlul glucozei (pericolul hipoglicemiilor în monoterapie este f.mic, dar creşte la asocierea cu sulfonilureice şi insulină); - controlul tabloului sângelui (anemie, micşorarea Hb şi hematocritului); - controlul masei corporale (poate creşte); - supravegherea simptoamelor insuficienței cardiace, edemului pulmonar, edemelor periferice; - monitorizarea (la 2 luni) a transaminazelor.

FARMACOCINETICA TIAZOLODINDIONELOR

- absorbția este bună la administrarea înainte de mese; - biodisponibilitatea înaltă (la roziglitazon – 99%); - hrana nu influențează semnificativ biodisponibilitatea, ci doar face mai lentă absorbția; - Cmax. peste 30-120 min.; - se cuplează intens, peste 99%, cu proteinele, preponderent cu albuminele; - concentrația serică este proproțională dozelor; - volumul aparent de distribuție (Vd) pentru pioglitazon este de 0,6-0,7 l/kg, iar pentru roziglitazon – 0,2 l/kg; - concetrația în sânge a pioglitazonului şi metaboliților se menține stabilă timp de 24 ore; - nu cumulează, dar se poate constata o retenție a metaboliților; - pioglitazonul se supune metabolismului intensiv în ficat prin hidroxilare şi oxidare cu participarea izoenzimelor citocromului P-450 CYP 2C8 şi CYP 3A4 cu formarea a doi metaboliți activi; - roziglitazonul se inactivează intens în ficat prin N-demetilare şi hidroxilare (CYP 2C8 a citocromului P-450 şi mai puțin CYP 2C9.) cu conjugarea ulterioară cu acidul glucoronic şi sulfatul; - pioglitazonul şi metaboliții lui se elimină preponderent prin bilă şi intestin şi foarte puțin prin urină; - $T_{0,5}$ al preparatului nemodificat constituie 3-7 ore, iar a metaboliților 16-24 ore; - clearance-ul total al preparatului constituie 5-7 l/oră; - roziglitazonul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină (circa 2/3) şi prin intestin (aproximativ 25%); - $T_{0,5}$ al preparatului constituie 130 ore ce confirmă o eliminare lentă; - clearance-ul total constituie 3 l/oră.

MEGLITINIDELE

MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTELE MEGLITINIDELOR

Mecanismul de acțiune	Blochează canalele K-ATP - dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-țintă →la depolarizarea β–celulelor şi deschiderea canalelor de calciu → un influx abundent de Ca++ stimulează secreția insulinei de către celulele-beta → are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreție, corelată cu picul glucozei în sânge.
Efectele	- preparatele reprezintă antidiabetice noi cu acțiune rapidă. - scad nivelul glicemiei prin stimularea eliberării insulinei de către pancreas; - efectul este dependent de funcționalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatice; - provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreție a insulinei; - permite modelarea modelului fiziologic – la administrarea hranei; - după micşorarea concentrației glucozei preparatul îşi încetează acțiunea, nivelul insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obține un repaus; - repaglinida reduce conținutul Hb glicozilate şi glucozei; - riscul hipoglicemiilor este de circa 2,5 ori mai mic ca la alte antidiabetice; - micşorează glicemia postprandială (cu 5,8 mmol/l) şi reduce riscul complicațiilor cardio-vasculare; - ameliorează calitatea vieții; - permite o libertate în alegerea regimului zilei, regimului alimentar şi un mod activ de viață; - pacientul poate omite o masă fără consecințe negative (frică de hipoglicemie).

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE AL MEGLITINIDELOR

Indicațiile	- diabet zaharat de tip 2: - ca supliment la dietă şi exerciții fizice; - în asociere cu metformina, când ultima nu controlează nivelul glicemiei.
Regimul de dozare	- Se administrează înainte de mese, dar nu mai mult de 30 minute; - dozare individuală. Inițial se recomandă doza de 0,5 mg repaglinidă sau 120 mg nateglinidă 3 ori/zi; - majorarea dozei se efectuează în dependență de indicii glicemiei, HbA1c la un interval de 1-2 săptămâni; - dacă pacienții foloseau antidiabetice orale din alte grupe, se recomandă doza inițială de 1 mg repaglinidă sau 120 mg nateglinidă 3 ori/zi; - doza unimomentană este de 4 mg, iar doza maximă în 24 ore – 16 mg repaglinidă.

CONTRAINDICAȚIILE, REACȚIILE ADVERSE ŞI FARMACOCINETICA MEGLITINIDELOR

Contraindicațiile	- hipersensibilitate la preparat sau componenții săi; - diabet zaharat tip I, (insulinodependent); - cetoacidoză cu comă diabetică sau fără ea; - copii până la 12 ani; - sarcina şi lactația; - dereglări funcționale grave ale rinichilor sau ficatului.
Reacțiile adverse	- hipoglicemie; - dereglarea acuității vizuale; - dureri abdominale, diaree, grețuri, vomă; - creşterea tranzitorie a enzimelor hepatice; - reacții alergice (prurit, hiperemie, urticarie).
Criteriile de inofensivitate	- controlul glicemiei – hipoglicemie (mai rar ca la sulfonilureice); - monitorizaea vederii – dereglarea acuității vizuale; - atenționarea – dureri abdominale, diaree, grețuri, vomă, dereglări dispeptice; - monitorizarea probelor ficatului – creşterea tranzitorie a enzimelor hepatice; - informarea despre reacții alergice: prurit, hiperemie, urticarie.
Farmacocinetica.	- se absorb bine din tubul digestiv; - au o biodisponibilitate înaltă; - Cmax. în plasmă se atinge peste 1 oră după administrare, dar nivelul preparatului în plasmă scade rapid; - se cuplează cu proteinele plasmatice peste 90%; - repaglinida practic totalmente se metabolizează în ficat cu participarea CYP3A4, cu formarea metaboliților neactivi (M_1 – M_{12}) prin glucuronizare şi deschiderea inelului piperidinic prin oxidare; - O-dezalchilarea şi N-dezalchilarea sunt căi secundare de metabolizare; - nateglinida se metabolizează prin hidroxilare cu participarea citocronului P-450 a izoenzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 cu formarea a 3 metaboliți cu o activitate de câteva ori mai mică ca a preparatului inițial; - repaglinida şi metaboliții săi se elimină timp de 4-6 ore, preponderent prin bilă; - $T_{0,5}$ – 1 oră; - o mică parte (mai puțin de 8%) se determină în urină sub formă de metaboliți; - mai puțin de 1% de preparat nemodificat se determină în scaun; - nateglinida se elimină circa 65% în primele 6 ore, preponderent prin urină şi parțial (10%) prin intestin.

INHIBITORII ALDOREDUCTAZEI

Mecanismul de acțiune	- inhibă aldoreductaza → împiedică transformarea glucozei în sorbitol; - sorbitolul este produs în exces la diabeticii cu hiperglicemie necontrolată şi datorită proprietăților sale hiperosmotice, se consideră responsabil de dezvoltarea complicațiilor tisulare – neuropatiei, nefropatiei şi retinopatiei diabetice.
Efectele	- nu reduc glicemia; din care considerente pot fi considerate ca antidiabetice convenționale; - manifestă o acțiune indirectă prin evitarea sau ameliorarea complicațiilor diabetice; - se constată o eficacitate semnificativă a preparatelor în neuropatia diabetică (cele din retino- şi nefropatie sunt în curs de evaluare) cu o instalare lentă a efectului.
Indicațiile	- tratamentul diabetului zaharat cu complicații (neuropatie, retinopatie, nefropatie).
Regimul de dozare	- Tolrestatul se prescrie câte 200 mg înaintea micului dejun.
Reacțiile adverse	- la utilizarea tolrestatului s-au semnalat amețeli, creşterea tranzitorie a transaminazelor.

INCRETINELE CA ANTIDIABETICE
Agoniştii receptorilor GLP-1

Mecanis-mul de acțiune	**Mecanismul pancreatic:** - Exenatidul + receptorul GLP-1 în celulele-beta pancreatice → stimulează secreția insulinei la persoanele sănătoase şi la bolnavii cu DZ tip 2; - preparatul creşte atât faza 1 (0-10 min.), cât şi faza 2 (10-120 min.) de secreție a insulinei; - stimulearea este dozodependentă şi se menține până când este hiperglicemie, iar odată cu normalizarea conținutului glucozei concentrația insulinei revine la nivelul bazal. Astfel, acțiunea insulinotropă a exenatidului este strict glucozodependentă, deci se realizează numai în caz de hiperglicemie; - exenatidul, la bolnavii cu DZ tip 2, inhibă secreția glucagonului atât pe nemâncate, cât şi după masă. În acelaşi timp, preparatul nu influențează asupra mecanismului fiziologic de reglare a glucozei în condiții de hipoglicemie; - exenatidul nu modifică nivelul glucagonului şi altor hormoni contrinsulari şi timpul necesar normalizării conținutului glucozei pe fondalul hipoglicemiei. **Mecanismul extrapancreatic:** - întârzie evacuarea hranei din stomac, contribuind la micşorarea picurilor postprandiale ale glicemiei; - la voluntari, exenatidul ↓ apetitul şi utilizarea hranei cu 19%; - în unele studii clinice s-a relevat capacitatea exenatidului de a ameliora funcția secretorie a celulelor-beta şi de a micşora masa corpului; - s-a constatat capacitatea preparatului de a stimula proliferarea şi neogeneza celulelor-beta, precum şi de a inhiba apoptoza lor.
Efectele	**Efectul hipoglicemiant:** - Terapia este patogenetică, deoarece este îndreptată spre restabilirea mecanismelor fiziologice de reglare a nivelului glucozei. - ↓ HbA1c şi glicemia în asociere cu o reducere dozodependentă a masei corporale şi un risc mic al hipoglicemiei; - ↓ masei corporale şi nivelului glicemiei a jejun sunt mai evidente la combinarea incretinomimeticului cu biguanidele şi sulfonilureicele; - ↓ HbA1c, inclusiv la asocierea cu alte antidiabetice; - la asocierea exenatidului cu metformina – ↓ nivelul colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) şi ↑ celor cu densitate mare (HDL)
Indicațiile şi regimul de dozare	- tratamentul bolnavilor cu DZ tip 2 cu un control nesatisfăcător al glicemiei cu antidiabeticele orale, inclusiv terapia combinată, ca o etapă ce precedă insulinoterapia; - se utilizează în doze fixe(în doze de 10 mcg/kg/kg/zi, în 1-2 prize s/c), nu necesită o titrare sofisticată a regimului de dozare şi şcolarizarea pacienților; - forma prolongată – exenatid-LAP, la administrarea odată pe săptămână asigură un control adecvat al glicemiei.
Reacțiile adverse	Cele mai frecvente reacții adverse sunt: greața (52%), voma (19%), hipoglicemia (27%). **Dereglările dispeptice:** - sunt uşoare sau moderate; - se manifestă în primele săptămâni de tratament cu reducerea lor ulterioară; - au o intensitate mai mică dacă tratamentul se inițiază cu doze de 5 mkg, cu trecerea treptată peste 4 săptămâni la cea de 10 mcg/kg/zi. **Hipoglicemia**: - este uşoară sau moderată; - este dependentă de doza exenatidului şi preparatele antidiabetice orale utilizate concomitent. La circa 41 – 46% bolnavi la terapia de durată cu exenatid se determină într-un titru mic anticorpi către preparat, dar care nu influențează eficacitatea terapiei, frecvența şi gradul de manifestare a reacțiilor adverse. Nu s-au constatat reacții alergice încrucişate cu GLP-1 nativă.
Liraglutid	- reprezintă un nou analog al GLP-1 uman cu o structură similară de circa 97% aminoacizi şi o configurație ce îi asigură o stabilitate față de DPP-IV; - menține o concentrație stabilă timp de 24 ore după o singură administrare datorită cuplării cu albuminele şi formării unor agregate micelafare în țesutul adipos ($T_{0,5}$ – 13 ore).

INHIBITORII DPP-IV

Preparatele	***sitagliptina (ianuvia) şi viltagliptina (galvus)***
Mecanismul de acțiune	prin blocarea DPP-IV, prezentă în majoritatea țesuturilor (forma membranară) şi lichidelor (salivă, sânge, urină, lichidul sinovial – forma solubilă circulantă), creşte durata de acțiune a incretinelor endogene (GIP şi GLP-1) → prin influența asupra receptorilor membranari → la formarea AMPc →↑sintezei insulinei şi secreției ei de celulele-beta pancreatice la majorarea nivelului glicemiei cauzat de administrarea hranei.
Efectele	- cresc concentrația plasmatică a GIP şi GLP-1– incretine fiziologice; - intensifică secreția glucozodependentă a insulinei şi o blocehează pe cea a glucagonului, ce contribuie la micşorarea glucozei a jejun şi după mese, precum şi a HbA1c; - influențează asupra tuturor verigilor patogenetice ale DZ tip 2 – insulinorezistența, insuficiența secreției insulinei şi hiperproducerea glucozei de către ficat.
Indicațiile	- tratamentul DZ tip 2 de diferită vârstă atât sub formă de monoterapie, cât şi în asociere cu metformina şi tiazolidindionele, inclusiv când nu se obține un control adecvat în cazul tratamentului cu alte antidiabetice orale; - monoterapie ca supliment la dietă şi efortul fizic; - tratamentul combinat în asociere cu metformina şi tiazolodindionele, dacă utilizarea acestora ca monoterapie nu asigură un control adecvat al glicemiei; - viltagliptina se indică în doze nictemerale de 50-100 mg, inclusiv şi în cazul tratamentului combinat cu metformină, sulfonilureice şi tiazolidindione.
Farmacoci-netica	- biodisponibilitatea de peste 80%; - C_{max} peste 1-4 ore; - sitagliptina practic nu se supune metabolismului; - se elimină prin secreție tubulară prin urină; - are o perioadă de înjumătățire de 12,4 ore.

ANALOGII AMILINEI

Amilina	este secretată concomitent cu insulina de celulele-beta pancreatice şi este responsabilă de controlul glicemiei postprandiale. În DZ tip 2 secreția şi activitatea amilinei este dereglată similar cu cea a insulinei.
Efectele	- pramliptidul, administrat înainte de mese: - diminuează evacuarea hranei din stomac; - ↓ necesitatea în insulină la mese; - ameliorează unii parametri ai sistemului cardio-vascular, dar acestea necesită un studiu mai aprofundat; - ↑ senzația de sațietate; - ↓ masa corpului; - ↓ nivelul HbA1c cu 0,5-0,7%; - reduce eliberarea glucagonului dependentă de glucoză;
Indicațiile	- tratamentul DZ tip 1 şi 2 în asociere cu insulină la bolnavii la care aceasta nu asigură un control adecvat al glicemiei; - preparatul se administrează subcutanat câte 60, 90 sau 120 mkg de 2-3 ori/zi înainte de mese.

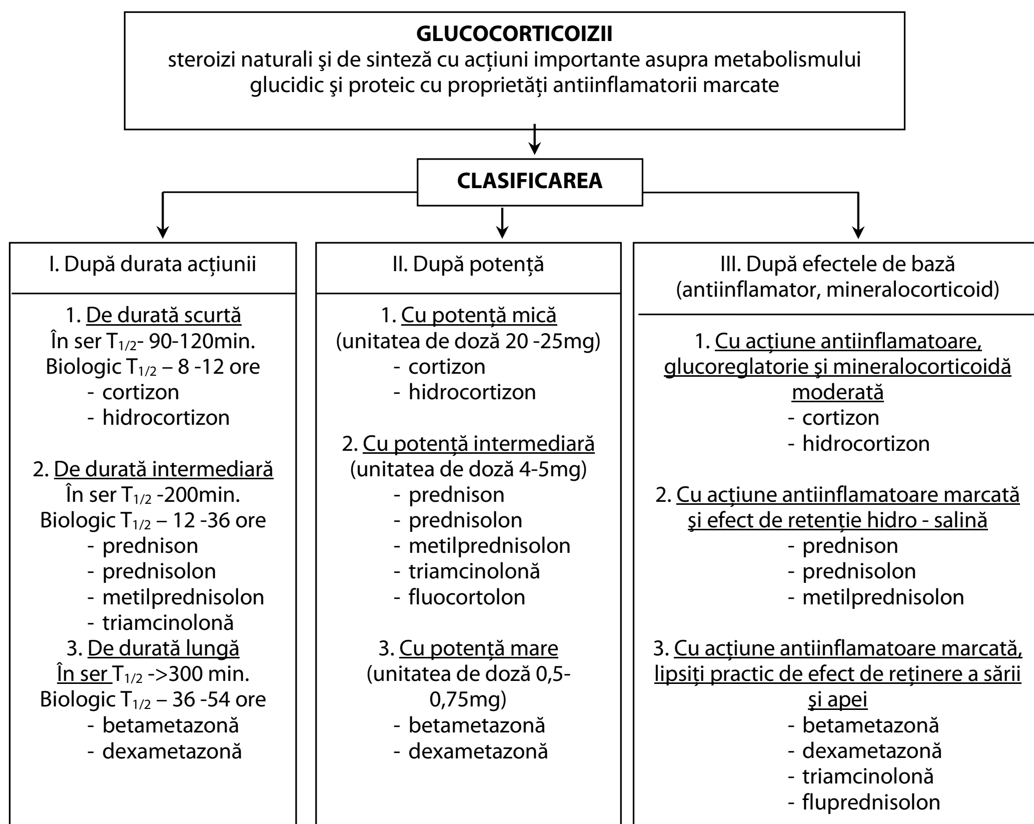
CRITERIILE DE EFICACITATE ŞI INOFENSIVITATE ALE PREPARATELOR INSULINEI ŞI ANTIDIABETICELOR ORALE

- criteriul de bază al eficacității este tabloul clinic al maladiei şi interpretarea lui adecvată şi integrală;
- e necesar de supravegheat şi reacțiile adverse pentru asigurarea inofensivității tratamentului;
- şcolarizarea bolnavilor pentru conştientizarea importanței autocontrolului şi autodisciplinei în realizarea unei farmacoterapii adecvate pentru a asigura o calitate şi un mod de viață adiacent;
parametrii paraclinici ce trebuie monitorizați: - controlul electrocardiografic, îndeosebi la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare; - investigațiile ce denotă starea circulației periferice şi regionale, cercetarea fundului de ochi etc.
parametrii de laborator ce vor fi monitorizați: - nivelul glucozei în sânge (prin metode standard, glucometrie sau foițe-test); - conținutul hemoglobinei glicozilate (HbA1c - fiecare 2-3 luni în diabet tip 1 şi 6-12 luni în tip 2); - concentrația corpilor cetonici în sânge şi urină; - nivelul K^+ şi Na^+ în ser; ureei, lactatului în sânge; - pH-ul sanguin şi BE; - - osmolaritatea plasmei.

MEDICAȚIA HIPOGLICEMIILOR REACTIVE

(După C.Ionescu – Târgovişte. În modificarea V.Mogos, 1994)

Clasa	***Medicamentul reprezentativ***	***Mecanismul de acțiune***	***Doza medie, mg***	***Efectele secundare majore***
Antagoniştii receptorilor beta-adrenergici	Propranolol	blocarea acțiunii catecolaminelor	10 – 20	bradicardie, hipotensiune, deprimarea SNC, bronhospasm
Antagoniştii colinergici	Propantelină	inhibarea motilității gastrice	15 – 30	xerostomie, vedere încețoşată, retenție de urină, tulburări ale SNC
Biguanidele	Meguan	reducerea absorbției intestinale a glucozei	1000	greață, diaree, epigastralgii
Antidepresivele	Amitriptilină	creşterea captării centrale de cotecolamine	25 – 50	tulburări ale SNC şi gastrointestinale
Anxioliticele	Diazepam	inhibiția sistemului limbic	2 – 10	deprimarea SNC
Inhibitorii secreției de insulină	Diazoxid	blocarea eliberării de insulină, stimularea glicogenolizei hepatice.	50 – 100	hiperglicemie, retenție hidrică



CLASIFICAREA GLUCOCORTICOIZILOR DUPĂ MODUL DE ADMINISTRARE

I. pentru administrare enterală	- cortizon acetat - hidrocortizon acetat - prednison - prednisolon	- metilprednisolon - triamcinolonă - dexametazonă - betametazonă
II. pentru administrare intravenoasă	- hidrocortizon hemisuccinat - prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat - metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat - dexametazonă sodiu fosfat - betametazonă sodiu fosfat	
III. pentru administrare intramusculară	- hidrocortizon acetat, - prednisolon acetat, - metilprednisolon acetat şi ciclopentilpropionat	- triamcinolonă acetonid, - plus cele pentru administrare intravenoasă
IV. pentru administrare topică	– hidrocortizon – prednisolon – flumetazonă – fluocortolon – fluocinolonă acetonid – mometazonă	– budesonidă – beclometazonă – fluticazonă – mazipredon – clobetazol – galometazonă
V. pentru administrare inhalatorie	– beclometazonă – budesonidă	– flunisolidă – fluticazonă

GLUCOCORTICOIZII

Mecanismul de acțiune
Globulina specifică + GC → GC → trece în celulă → GC + complexul receptor citoplasmatic (RC - tip I mineralocorticoid şi tip II glucocorticoid) + proteine (HSP90, HSP70, IF56) → cedează proteinele → GC+receptor citoplasmatic → trece în nucleu → GC+RC+ADN → exercită funcția de factor de transcripție → acționează asupra zonelor promoționale ale unor gene →reglează activitatea ARN-polimerazei → formarea ARNm. Reglarea transcripției genelor → pozitivă sau negativă. Reglarea pozitivă: - sinteza lipocortinei → inhibă fosfolipaza A_2 → împiedică inițierea cascadei acidului arahidonic → ↓ sinteza PG, LTD, PAF (mediatori ai inflamației); - ↑ expresia unor nucleaze → scindarea ADN-ului → apoptoza celulelor limfatice Reglarea negativă: - inhibă expresia COX-2 → enzimă inductibilă pentru procesul inflamator; - inhibă expresia colagenazei şi stromalizinei → enzime implicate în procesul inflamator destructiv; - inhibă expresia citokinelor → participante la procesul imun. Influența asupra transcripției genice prin sinteza diferitor proteine (în realitate a „mesagerilor secunzi") are loc în timp, ceea ce explică apariția lentă (după 2-8 ore) a efectelor vizibile. GC + receptorii membranari specifici → efecte cu manifestare rapidă (diminuarea captării glucozei de către adipocite, inhibarea sistemului hipotalamus- hipofiză etc.)
Efectele
A. de tip metabolic: **-** la doze fiziologice sunt esențiale în situații critice de stres sunt importante pentru reglarea homeostazei; - se pot manifesta şi la concentrații mari sau în hiperfuncția corticosuprarenalelor, pot deveni şi patologice. B. **de tip farmacologic, specifice** (la doze mari).

EFECTELE METABOLICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Tipul metabolismului	***Caracterizarea efectului***
Metabolismul glucidic	- efect antiinsulinic – majorarea concentrației glucozei în sânge (hiperglicemia); - stimulează în ficat gluconeogeneza şi sinteza glicogenului; - în țesuturile periferice (muşchi, țesutul adipos, piele, fibroblaşti, neutrofile şi timocite) micşorează utilizarea glucozei; - menține glicemia fiziologică ce asigură aprovizionarea cu glucoză a țesuturilor glucozo-dependente (creier, miocard etc.) şi protecția lor față de foame; - efectul hiperglicemiant este benefic în situații critice (stres etc.).
Metabolismul proteic.	- stimulează catabolismul proteinelor la nivelul muşchilor scheletici, pielii, țesutului limfoid, țesutului conjunctiv şi oaselor; - determină bilanțul azotat negativ; - intensifică procesele catabolice ce se soldează cu atrofia pielii, țesutului limfoid şi micşorarea masei musculare; - în ficat, ca excepție, se intensifică captarea aminoacizilor, creşte sinteza proteinelor. - aminoacizii pot fi utilizați şi în procesele de gluconeogeneză.
Metabolismul lipidic	- la nivelul adipocitelor amplifică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, hormonului de creştere, hormonilor tiroidieni; - creşte nivelul acizilor graşi liberi în plasmă; - dozele mari, pe o durată îndelungată → redistribuirea țesutului adipos pe față (facies luna) şi trunchi cu pierderea lui pe membre.
Metabolismul hidro-electrolitic	- efecte de tip mineralocorticoid: retenția apei şi natriului cu eliminarea urinară a ionilor de kaliu şi hidrogen; - în concentrații fiziologice – acțiune permisivă asupra funcției renale normale cu menținerea filtrației renale şi funcției tubilor renali; - în hipercorticism produc hipervolemie şi creşterea presiunii arteriale; - produc hipocalciemie prin reducerea absorbției intestinale şi accelerarea eliminării renale; - la utilizarea de durată duc la osteoporoză.

EFECTELE FARMACOLOGICE SPECIFICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Acțiunea	***Caracterizarea acțiunii***
1	**2**
Acțiunea antiinflamatoare şi imunodepresivă	- inhibă producerea unor factori celulari (macrofagi, limfocite, bazofile, fibroblaşti, celule endoteliale etc) implicați în răspunsul inflamator; - acționează inhibitor asupra macrofagelor →↓ răspunsul precoce (primar) şi tardiv (secundar) al macrofagelor la stimulii inflamatori prin blocarea activării componentei C3 a complementului, eliberării hidrolazelor acide din lizozomi, producerii de radicali liberi, prostaglandine şi leucotriene; - modifică numărul şi activitatea limfocitelor, producerea şi eliberarea de citokine (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, factorului granulocitar/monocitar colonial stimulator, interferonului gama); - inhibă eliberarea histaminei şi leucotrienelor (LTC4), mediată de IgE din bazofile; - în fibroblaşti micşorează producerea metaboliților acidului arahidonic, factorului de creştere şi proliferare a fibroblaştilor; - inhibă eliberarea unor molecule intracelulare de adeziune a celulelor endoteliale (ELAM-1, ICAM-1), inhibă activarea componentei C3 a complemenului, producerea şi eliberarea de citokine. **Efectul antiinflamator şi imunodepresiv au nişte caracteristici comune:** - înlătură inflamația indiferent de natura agentului cauzal; - acționează asupra tuturor fazelor inflamației (exudativă, necrotică, proliferativă); - intensitatea efectului este dozo-dependentă; - se acumulează în țesutul inflamat (cu inhibarea migrării leucocitelor şi fagocitozei, stabilizarea permeabilității vasculare, diminuarea formării edemului local); - reduc procesele regeneratoare (micşorează numărul fibroblaştilor şi proprietățile lor, formarea colagenului şi proliferarea capilarelor); - prin inhibarea producerii de citokine corticosteroizii intervin în reglarea sistemului imun, T- şi B-limfocitelor, monocitelor.
Acțiunea antialergică	- inhibă manifestările reacțiilor alergice de tip imediat şi întârziat; - în reacțiile alergice de tip imediat sunt anatagonişti funcționali; - preîntâmpină eliberarea mediatorilor alergiei şi lezarea țesuturilor; - posedă acțiune deprimantă asupra sistemului imun care se manifestă prin: a) inhibarea eliberării IL-2 de către T-limfocitele activate şi acțiunii acestora asupra T-limfocitelor activate şi limfocitelor citotoxice; b) blocarea eliberării IL-1 şi TNFalfa de către monocitele activate prin antigen; c) împiedicarea proceselor de amplificare a răspunsului imun; d) micşorarea producerii de anticorpi (la doze mari); e) combaterea efectului inflamator nespecific al reacției alergice.
Acțiunea antişoc	- se manifestă prin acțiune benefică asupra sistemului cardio-vascular (efect inotrop-pozitiv la doze mari,se măreşte minut-volumul şi volumul sistolic fără tahicardie, reacție adecvată la catecolamine etc.); - înlăturărea vasoconstricției şi micşorărea rezistenței periferice (prin efect miotrop şi alfa-adrenolitic); - îmbunătățirea microcirculației şi micşorarea depozitării patologice a sângelui; - micşorarea permeabilității membranelor şi efectelor enzimelor lizozomale; - inhibarea hialuronidazei, stabilizărea permeabilității barierei hemato-encefalice; - inhibărea sintezei toxinelor; - micşorarea eliberării histaminei şi a altor mediatori.
Acțiunea asupra țesutului limfoid şi hemopoezei	- produc tulburări metabolice la nivelul celulelor limfatice manifestate prin: a) diminuarea sintezei proteinelor în limfocite, în timus, în ganglionii limfatici, în splină şi limfocitele circulante; b) producerea limfopeniei trecătoare datorită redistribuirii limfocitelor din sânge în țesuturile limfoide; c) reducerea numărului monocitelor, bazofilelor în sânge (prin redistribuție); d) ieşirea neutrofilelor din măduvă spre sânge cu inhibarea trecerii în țesuturi; - e) majorarea numărului eritrocitelor, duratei vieții lor şi creşterea concentrației hemoglobinei;

1	2
Acțiunea asupra țesutului limfoid şi hemopoezei	- în insuficiența corticosuprarenală primară creşte masa țesutului limfoid şi numărul limfocitelor; - în sindromul Cuşing - survine limfopenia şi reducerea masei limfoide; - la injectarea unei doze de hidrocortizon peste 4-6 ore se dezvoltă limfopenie, eozinofilie, bazofilie, monocitopenie care se mențin timp de 24 ore; - în unele limfoame induc apoptoza celulelor limfoide.
Acțiunea asupra sistemului nervos central(SNC)	- pot determina efecte directe şi indirecte: - directe - modificarea dispoziției, comportamentului şi excitabilității. - În insuficiența corticosuprarenală primară – dereglări psihice, inclusiv apatie, depresie, iritabilitate şi chiar psihoze; - la mjoritatea pacienților acțiunea asupra SNC se soldează cu: a) ameliorarea dispoziției; b) instalarea stării subiective favorabile; c) uneori se pot dezvolta euforie, insomnie, nelinişte şi excitație psihomotorie; d) la unii pacienți se pot constata neuroze, depresie şi chiar psihoze,
Acțiunea asupra sistemului cardiovascular	- acțiune mineralocorticoidă şi permisivă; - retenția natriului şi apei creşte volumul de sânge circulant, efect benefic în hipovolemie cu restabilirea sau majorarea presiunii arteriale; - prin mecanism permisiv cresc sensibilitatea vaselor la adrenalină şi angiotensina II; - pot provoca hipertensiune arterială; - în stările de şoc, prin mecanism permisiv şi direct, pot creşte contractilitatea şi lucrul cordului, provoca vasoconstricție cu majorarea presiunii arteriale; - în caz de stază – pot dilata vasele microcirculației, antagoniza efectele histaminei, inhiba hialuronidaza, normaliza permeabilitatea membranelor şi barierelor etc.
Acțiunea asupra musculaturii striate	- în concentrații adecvate asigură prin mecanism permisiv funcționalitatea normală a musculaturii striate; - în insuficiența corticosuprarenală scade forța de contracție, rezistența la oboseală; - în hipercorticism survine miopatia steroidiană cu oboseală şi slăbiciune.

PARTICULARITĂȚI FARMACODINAMICE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

Acțiunea antiinflamatoare	***Acțiunea antialergică şi imunodepresivă***	***Acțiunea "antişoc"***
- Stabilizează membrana celulară (ca rezultat al interacțiunii cu membranele endoteliului, lizozomilor, inhibarea hialuronidazei şi sintezei histaminei) ce duce la micşorarea destrucției celulelor de enzimele lizozomale, ieşirea lichidului, leucocitelor şi macrofagilor din vase, formarea edemului şi valului granular; - Inhibă activitatea, migrația celulelor, fagocitoza, sinteza enzimelor hidrolitice şi mediatorilor inflamatorii; - Inhibă activitatea şi diferențierea fibroblaştilor, sinteza precolagenului şi stabilizarea lui, inhibă faza reparativă.	Glucocorticoizii inhibă reacțiile de tip imediat şi întârziat: - ei sunt antagonişti funcționali ai mediatorilor alergiei; - sunt antagonişti ai hormonilor imunostimulatori (STT, estrogeni etc.); - inhibă diviziunea celulelor limfoide, formarea şi activitatea T-limfocitelor; - inhibă migrația T- şi B-limfocitelor din locul formării în sânge; - posedă acțiune citotoxică datorită inhibării sintezei ARN, ADN, proteinelor; - inhibă sinteza anticorpilor; - micşorează capacitatea B-limfocitelor de a produce imunoglobuline responsabile de reacțiile de tip imediat; - inhibă sinteza histaminei şi măreşte cuplarea ei cu proteinele.	- Acțiune pozitivă asupra sistemului cardio-vascular (efect inotrop-pozitiv în doze mari, măresc minut-volumul şi volumul sistolic fără tahicardie, mențin reacția adecvată la catecolamine); - înlătură vasoconstricția şi micşorează rezistența periferica (miotrop şi alfa-adrenolitic); - îmbunătățesc microcirculația şi micşorează depozitarea patologică a sângelui; - micşorează permeabilitatea membranelor şi efectele enzimelor lizozomale; - inhibă hialuronidaza; - stabilizează permeabilitatea barierei hematoencefalice; - inhibă sinteza toxinelor; - micşorează eliberarea histaminei şi a altor mediatori.

INDICAȚIILE GLUCOCORTICOIZIILOR

I. cu scop de substituție în : - insuficiența corticosuprarenală acută (primară şi/sau secundară); - insuficiența corticosuprarenală cronică; **II. cu scop de supresie în :** - disfuncția (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor; **IV. cu scop diagnostic:** - diagnosticul şi diagnosticul diferențial al sindromului Cuşing	**III. cu scop farmacodinamic (paliativ) în:** **A. maladiile reumatice:** 1. maladii sistemice ale țesutului conjunctiv (colagenoze): - lupus eritematos diseminat; - poliarterită nodoasă; - nefrită lupică; - polimiozită etc.; 2. afecțiuni articulare: - poliartrită reumatoidă; - reumatism poliarticlar acut; - artrită acută gutoasă; - artroză deformantă; - tendinite, - bursite; **B. bolile renale:** - glomerulonefrită (rapid progresivă, metangiocapilară); - sindrom nefrotic; - glomeruloscleroză focală; **C. maladiile hepatice şi digestive:** - hepatită cronică activă, - necroză hepatică subacută; - hepatită alcoolică (formele grave); - ciroză hepatică (cazuri selecționate); - colită ulceroasă nespecifică; - boala Crohn (ileita); **D. afecțiunile oftalmice**: iridociclite; nevrita nervului oculomotor; irite, conjunctivite; **E. bolile alergice:** şocul anafilactic; status astmatic şi forme grave de astm bronşic; - edemul Quincke; - reacții alergice la medicamente; - dermatite şi dermatoze alergice (formele grave); - rinită alergică (formele grave); **F. tumori**: - limfoleucoza acută (leucemia acută la copii); - limfome maligne; **G. alte afecțiuni** - dermatite de diferită origine; - edem cerebral; - stări de şoc-colaps, trombocitopenie (purpură trombocitopenică idiopatică etc.); anemie hemolitică imună; traume ale măduvii spinării; sarcoidoză; naşterea prematură; transplant de organe.

ACTIVITATEA COMPARATIVĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

Preparatul	***Activitatea***				***Dozele echivalente perorale (mg) şi concentrația (%) la administrarea locală***
	antiinflamatorie	***mineralo-corticoidă***	***locală***	***inhibiția hipotalamo-hipofizară***	
Hidrocortizon	1	1	+ +	+	20 (2,5%)
Cortizon	0,8	0,8	±	+	25
Prednison	4	0,3	–	+ +	5
Prednisolon	5	0,3	+	+ +	5 (0,5%)
Fluocortolon	5	0	+ +		5 (0,25%)
Metilprednisolon	5	0,5	+ +	+ +	4
Triamcinolonă	5	0	+ +	+ +	4 (0,1%)
Parametazonă	10	0	+ +	+ + + +	2
Fluprednisolon	15	0	+ + +		1,5
Betametazonă	25 – 40	0	+ +	+ + + +	0,6 (0,1%)
Dexametazonă	30	0	+ +	+ + + +	0,75

FARMACOCINETICA GLUCOCORTICOIZILOR

Parametrii	*Caracterizarea parametrului*
Absorbția	- se absorb bine din tubul digestiv şi penetrează prin orice mucoase şi bariere histohematice, inclusiv hematoencefalică şi placentară (ceva mai slab penetrează triamcinolona, dexametazona şi betametazona din cauza fluorului); - alimentele reduc viteza de absorbție, dar nu gradul ei; - concentrația maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore; - preparatele ce conțin eterii succinat, hemisuccinat, fosfat se administrează intravenos în cazurile grave cu un efect rapid şi scurt, iar dacă se injectează intramuscular, efectul survine peste 1-2 ore; - acetatele şi acetonidele prezintă nişte suspensii microcristaline insolubile în apă, care se administrează intraarticular, în bursele sinoviale şi mai rar intramuscular; - după injectarea intramusculară efectul survine peste 24-48 ore, este maxim peste 4-8 zile cu o durată de 4 săptămâni; - glucocorticoizii utilizați topic (pe piele, în sacul conjunctival, inhalator) pe suprafețe întinse şi în concentrații mari se pot absoarbe, determinând efecte sistemice, inclusiv deprimarea corticosuprarenalelor.
Distribuția	**Glucocorticoizii naturali** - în sânge se cuplează 90-97% cu proteinele, dintre care 80% cu o proteină transportoare specială – transcortina (proteina transportoare de corticosteroizi - CPG), ce posedă o afinitate mare, dar o capacitate mică; - nivelul transcortinei este crecsut în graviditate,la administrarea estrogenilor,în hipertireoză, dar diminuată în hipotireoză, hipoproteinemie, defecte genetice; - aproximativ 10% se cuplează cu albuminele care au o afinitate mică, dar o capacitate mare de cuplare; - fracția liberă, activă constituie circa 10%. Aceasta poate creşte când concentrația cortizolului este peste 20-30 μg/dl. **Glucocorticoizii sintetici:** - se cuplează cu proteinele 60% şi practic numai cu albuminele; - fracția liberă constituie 40 %, din carea cauză au o activitate biologică mai mare şi o viteză de apariție a efectelor mai mare, dar şi o incidență mai mare a efectelor adverse; - penetrarea prin placentă prezintă unele particularități. În placentă se află enzima 11-betahidrogenaza, care transformă forma activă a glucocorticoizilor în cea neactivă. În acest caz hidrocortizonul se transformă circa 67%, prednisolonul – 51%, dexa- şi betametazona – 2-3 %. Reieşind din acestea, dacă la gravide glucocorticoizii se indică după indicații vitale, vor fi preferați hidrocortizonul şi prednisolonul. Dacă însă va fi necesară utilizarea glucocorticoizilor pentru preîntâmpinarea detres sindromului la nou-născuții prematuri, atunci la gravide cu 24-48 ore înainte de naşterea presupusă se va administra dexametazonă sau betametazonă. În caz că naşterea nu va surveni timp de 7 zile e posibilă o utilizare repetată a preparatelor. - în comparație cu glucocorticoizii naturali se mențin mai durabil în sânge şi țesuturi, inhibând după principiul feed back negativ sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale; - secreția glucocorticoizilor are un ritm circadian cu un maxim în orele dimineții (6-9) şi un minim în orele serii.
Metabolis-mul	- Glucocorticoizii se metabolizează în ficat şi alte organe prin hidrogenare, reducere formînd ulterior eteri cu acidul glucuronic şi sulfuric care se elimină prin urină; - unii glucocorticoizi sunt inactivi (cortizon, prednison) şi se activează în ficat, transformându-se în hidrocortizon şi prednisolon; - glucocorticoizii sintetici se inactivează mai lent ca cei naturali şi de aceea $T_{0,5}$ la ei este mai mare; - $T_{0,5}$ în plasmă la hidrocortizon este de 90 min., la prednisolon – 200 min., triamcinolonă – 200-300 min., la dexametazonă şi betametazonă peste 300 min.; - în acelaşi timp, $T_{0,5}$ în țesuturi constituie 8-12 ore pentru hidrocortizon, 12-36 ore- prednisolon, 36-72 ore pentru triamcinolonă, dexametazonă şi betametazonă; - frecvența administrării glucocorticoizilor este de 4 ori pe zi pentru hidrocortizon, 2-3 ori/zi pentru prednison, prednisolon, metilprednisolon, şi odată pe zi pentru triamcinolonă, dexametazonă şi betametazonă.
Eliminarea	Glucocorticoizii se elimină prin urină sub formă de metaboliți.

PRINCIPIILE DE UTILIZARE ŞI DOZARE A GLUCOCORTICOIZILOR

Principiile	***Caracterizarea principiilor***
1	**2**
Principii generale	- înainte de inițierea tratamentului cortizonic e necesar de a analiza prioritățile şi neajunsurile acestei terapii; - în fiecare maladie, pentru fiecare bolnav se determină empiric dozele ce vor asigura efectul curativ cu revederea lor periodică o dată cu ameliorarea simptoamelor clinice sau dezvoltarea reacțiilor adverse; - dozele mari, în tratamentul de scurtă durată (până la o săptămână) ale glucocorticoizilor, în absența contraindicațiilor, nu prezintă pericol; - în terapia cortizonică, peste o săptămână după începutul administrării, riscul reacțiilor adverse este dependent de durata administrării şi dozele preparatelor; - glucocorticoizii, cu excepția terapiei de substituție, nu sunt preparate cu acțiune specifică, ci exercită doar efect paliativ. - suspendarea bruscă a corticosteroizilor după utilizarea de lungă durată prezintă un risc major de hipocorticism iatrogen, chiar cu sfârşit letal; - pentru tratamentul de durată se folosesc dozele minime eficace; - în stările acute se selectează doza adecvată pentru corecția lor. Dacă de la doza inițială nu se obține efectul scontat ea poate fi dublată sau triplată; - după sistarea simptoamelor acute doza se va micşora în condițiile controlului strict şi permanent în conformitae cu starea pacientului. În acest caz se pune pe cântar ce este mai periculos - maladia sau reacțiile adverse ale glucocorticoizilor. Înainte de orice tratament cu glucocorticoizi, planificat pe o durată mai mare, pentru a evita reacțiile adverse, e necesar de a examina pacientul sub următoarele aspecte: - statusul psihic al pacientului; - masa corporală; - analiza sângelui şi urinei; - timpul de coagulare; - nivelul osteocalcinei (marker biochimic al osteosintezei); - activitatea fosfatazei alcaline; - nivelul deoxipiridinolinei şi piridinolinei în urină (markerii destrucției osoase); - nivelul glucozei şi electroliților; - nivelul glucozei în urină; - fibrogastroscopia; - radiografia pulmonilor şi coloanei vertebrale (regiunea lombară); - determinarea presiunii arteriale şi efectuarea ECG; - determinarea presiunii intraoculare şi examinarea de evidențiere a cataractei; - determinarea densității minerale a oaselor. Indicii normali sau modificarea acestor indici în limitele admise sunt criteriile de inofensivitate ce vor permite de a depista la timp şi preîntâmpina efectele adverse ale glucocorticoizilor.
Terapia de substituție	**În insuficiența primară** a suprarenalelor (sepsis, hemoragii în suprarenale, tuberculoza suprarenalelor etc.) se indică: - glucocorticoizi naturali, uneori cu mineralocorticoizi; - inițial, hidrocortizonul se administrează intravenos în bolus 100 mg, apoi prin infuzie a câte 100 mg fiecare 8 ore → corespunde secreției nictemerale de glucocorticoizi în situațiile de stres. Preparatul în aceste doze manifestă şi suficientă acțiune mineralocorticoidă; - după stabilizarea stării se recurge la injectarea intramusculară a câte 25 mg hidrocortizon fiecare 6-8 ore; - ulterior, tratamentul se face ca în insuficiența corticosuprarenală cronică. - în locul hidrocortizonului (dacă există dubii în privința insuficienței acute a corticosuprarenalelor) se administrează intravenos. 4 mg dexametazonă →nu împiedică determinarea concentrației cortizolului în plasmă, inclusiv şi după proba cu ACTH (tetracozactidă).

1	2
Terapia de substituție	**În insuficiența secundară** a suprarenalelor (hipopituitarism etc.) se prescriu: - glucocorticoizii sintetici fără activitate mineralocorticoidă. - după ameliorarea stării grave a bolnavului, printr-un regim individual, glucocorticoizii se indică luând în considerație ritmul circadian (2/3 din doză la orele 7-8 şi l/3 la orele 14-15); - de regulă, pentru terapia de substituție se foloseşte hidrocortizonul în doze de 20-30 mg/zi sau cortizonul în doze de 25-37,5 mg/zi. - hidrocortizonul poate fi repartizat după schema: 15 mg dimineața şi 5 mg seara sau 10 mg dimineața, 5 mg ziua şi 5 mg seara; - în unele cazuri se pot prescrie şi preparatele cu durată mai mare de acțiune – prednisolon sau dexametazonă; - deşi la majoritatea pacienților sunt suficienți doar glucocorticoizii, mulți dintre ei necesită administrarea şi de mineralocorticoizi, de exemplu, fludrocortizon 0,05-0,2 mg/zi. - corecția dozelor în insuficiența corticosuprarenală cronică este necesară în următoarele situații: a) la administrarea concomitentă a inductorilor metabolismului (fenobarbital, fenitoină, rifampicină etc.); b) în stres, maladii concomitente, intervenții chirurgicale, traume etc.; c) în cazuri uşoare de maladii concomitente dozele se dublează, iar în intervenții sau în stres dozele se majorează până la cele egale cu secreția de hidrocortizon în stres (200 mg/zi); d) înainte de intervenția chirurgicală hidrocortizonul se injectează parenteral 100 mg fiecare 6-8 ore, iar după -doza se micşorează de 2 ori fiecare zi până se ajunge la cea de întreținere. **În insuficiența cronică** se indică doze fiziologice prin respectarea ritmului circadian (2/3 din doză la ora 7-8 şi 1/3 la ora 14-15).
Terapia de supresie	- se foloseşte la copii cu disfuncție congenitală a corticosuprarenalelor – sindromul adrenogenital (deficit al 21-beta-hidroxilazei) pentru micşorarea secreției ACTH-lui de către hipofiză şi a androgenilor de către suprarenale; - se prescriu glucocorticoizi cu activitate mineralocorticoidă – hidrocortizon, care se indică în doze de 0,6 mg/kg/zi, în 3-4 prize intern, iar la necesitate se suplimentează fludrocortizonul a câte 0,05-0,2 mg/zi; - cea mai mare parte a dozei se indică pe noapte, ca după principiul feed back negativ de preîntâmpinat apogeul eliberării ACTH-ului; - glucocorticoizii se prescriu în doze farmacologice (suprafiziologice); - regimul de dozare se alege în aşa fel ca nivelul 17 hidroxicorticosteroizilor în urină să rămână normal.
Terapia farmaco-dinamică	Se utilizează în tratamentul maladiilor inflamatorii, alergice etc. pentru a obține un efect paliativ şi poate fi efectuată prin: **I. Terapia intensivă (puls)** *A.* Stări de urgență – şocul anafilactic, septic, toxic, cardiogen, maladii autoimune grave etc. Se folosesc doze foarte mari de glucocorticoizi: inițial în doze de 5 mg/kg/zi, cu creşterea la necesitate la fiecare 2-4 ore până la 500-4000 mg prednisolon în 24 ore (20-30 mg/kg) – i/v, timp de 1-2 zile, maxim 3 zile. Suspendarea bruscă sau timp de câteva ore nu impune careva pericol de hipocorticism iatrogen. *B.* Maladii acute grave – în status astmaticus se prescriu doze de prednisolon de la 50 la 250 mg i/v 1-3-5 zile (efectul apare peste 4-6 ore). Suspendarea se face timp de câteva ore sau zile. **II. Terapia limitată** *A. Maladii subacute sau cronice:* leucemii, trombocitopenie, anemie hemolitică de geneză imună etc – se administrează intern prednisolon în doze 2-5 mg/kg/zi (80-200 mg) cu respectarea ritmurilor circadiene, timp de câteva săptămâni. Suspendarea se efectuează a câte 2,5-5 mg în 3 – 7 zile, de asemenea, timp de câteva săptămâni. *B. Acutizarea maladiilor cronice*: artritei reumatoide, astmului bronşic, etc. – inițial se indică zilnic doze medii: 20-100 mg prednisolon până la remisie, apoi se trece treptat la dozele de întreținere.

1	2
Terapia farmaco-dinamică	**III. Terapia de durată** Se indică doze de întreținere 2,5-10 mg prednisolon, dar mai frecvent 5-15 mg. Se pot folosi schemele: a) clasică – administrarea zilnică a dozei de întreținere într-o priză sau subdivizarea în două prize: 2/3 dimineața şi 1/3 din doză ziua; b) alternantă – doza dublă sau triplă de întreținere se administrează peste o zi, dimineața. Efectul terapeutic se menține, dar se pot reduce simțitor reacțiile adverse. Trecerea de la schema clasică la cea alternantă se face treptat, timp de 2-3 luni; c) intermitentă – administrarea timp de 3-4 zile a glucocorticoizilor cu întrerupere de 4 zile. Prioritate în tratamentul îndelungat au glucocorticoizii de durată medie sau scurtă. Reducerea dozelor de la cele medii la cele de menținere se face treptat. Cu cât este mai durabil tratamentul, cu atât sistarea este mai lentă. În mediu se recomandă de scăzut cu 2,5-5 mg pe săptămână, uneori dozele se pot reduce cu 1 mg în lună.

REACȚIILE ADVERSE ALE GLUCOCORTICOIZILOR

- edeme (retenția apei şi sărurilor, majorarea VSC);
- hipokaliemie;
- hiperglicemie (diabet steroid);
- osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);
- necroze aseptice a vaselor;
- miopatii;
- vasculite;
- generalizarea sau acutizarea infecțiilor cronice;
- sindrom Cuşing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi şi față);
- sindrom rebound (hipocorticism acut);
- sindromul de lipsă;
- ulcer gastric şi duodenal;
- atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- excitație, insomnie, tulburări neurotice sau psihotice;
- glaucom cortizonic;
- cataractă steroidică.

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE GLUCOCORTICOIZILOR (GC)

Acțiunea unor preparate asupra efectelor GC		***Acțiunea GC asupra efectelor altor remedii***	
Potențarea	**Diminuarea**	**Potențarea**	**Diminuarea**
- estrogenii - indometacina	- retinolul - antihistaminicele - rifampicina - barbituricele - fenitoina	- antihipotensivelor - citostaticelor - imunosupresivelor - bronholiticelor - efectelor toxice ale digitalicelor şi preparatelor aurului	- anticoagulantelor - antihipertensivelor - antidiabeticelor - anestezicelor generale - alcoolului - preparatelor aurului

MINERALOCORTICOIZII

Parametrii	***Caracterizarea parametrilor***
1	**2**
Preparatele	aldosteronul, dezoxicorticosteronul şi fludrocortizonul - în condiții normale secreția zilnică de aldosteron este de 0,125 mg şi se reglează prin: a) volemie (sistemul renină-angiotensină-aldosteron prin angiotensina II); b) bilanțul natriului şi kaliului. - ACTH-ul exercită o influență minimă asupra producției de mineralocorticoizi, ea fiind controlată eficient de angiotensina II.

1	2
Mecanismul de acțiune	MC penetrează în celulele-țintă (în special din tubii colectori renali, precum şi din colon, pancreas, glandele salivare şi sudoripare, hipocamp) → MC + receptorii citoplasmatici specifici (tip I pentru mineralocorticoizi) → formarea unui complex→ penetrează în nucleu → se fixează de cromatină cu influențarea transcripției ARN → comandă sinteza unor proteine specifice → activează canalele şi pompele membranare ale natriului → Na,K-ATPaza- proteină enzimatică din membrana bazolaterală a tubului contort distal şi tubului colector ce stimulează reabsorbția activă a sodiului şi secreția prin schimb ionic a potasiului şi hidrogenului.
Efectele	**Efectul mineralocorticoid** se realizează: - la nivelul tubului contort distal şi tubului colector; - poate interesa glandele salivare şi sudoripare, pancreasul, tubul digestiv. În condiții de hiperfuncție corticosuprarenală: a) se reține natriul cu retenția apei şi expansiunea lichidului extracelular; b) natriemia este normală sau uneori crescută; c) nivelul kaliului este diminuat; d) există tendință la alcaloză; e) urina este acidă şi bogată în potasiu; f) presiunea arterială creşte, probabil datorită măririi reactivității vaselor la catecolamine şi angiotensină prin polarizarea membranei celulelor musculaturii netede. **Efecetele cardiovasculare** prezintă interes fiziopatologic şi se manifestă prin: - vasoconstricție; - remodelarea miocardului cu apariția tulburărilor funcționale sau structurale ale coronarelor (efecte ce survin în hipertensiunea arterială şi insuficiența cardiacă). Fludrocortizonul manifestă acțiune antiinflamatoare
Indicațiile şi regimul de dozare	Dezoxicorticosteronul acetat (este mai puțin activ ca aldosteronul) şi fludrocortizonul (efecte mineralocorticoide marcate şi glucocorticoide moderate) se indică în: - insuficiența corticosuprarenală acută şi/sau cronică (boala Addison); - insuficiența diencefalo-hipofizară; - stări de deshidratare marcată (prin vomă, diaree, postoperator, toxicoza sugarului); - miastenie, adinamie (creşte tonusul şi capacitatea de lucru a muşchilor); - hipotensiune arterială esențială sau sindromul ortostatic (fludrocortizon); - maladii inflamatorii (fludrocortizon acetat – peri- şi intraarticular, colire şi unguente oftalmice). Dezoxicorticosteronul: - în insuficiența corticosuprarenală acută se administrează câte 5 mg la 12 ore, timp de 2 zile, apoi câte 5 mg/zi, timp încă de 2 zile în asociere cu un glucocorticoid; - este mai puțin utilizat în insuficiența corticosuprarenală cronică (câte 5 mg la 2-3 zile). În aceste cazuri mai preferată este administrarea fludrocortizonului câte 0,1-0,3 mg/zi în asociere cu hidrocortizon sau cortizon; - în deshidratarea marcată dezoxicorticosteronul se injectează câte 5-10 mg/zi, iar la copii câte 10 mg/m^2/zi.
Reacțiile adverse	Sunt cauzate preponderent de retenția sodiului, apei în organism şi se manifestă prin: - pastozitate, edeme, ascită; - hipertensiune arterială etc. Concomitent se poate dezvolta: - hipokaliemie (anorexie, constipație, dereglări cardiovasculare prin inversia undei T; depresia segmentului S-T, lărgirea complexului QRS); - alcaloză hipokaliemică.
Farmaco-cinetica	- dezoxicorticosteronul acetat (soluția uleioasă) şi trimetilacetat (suspensia apoasă) se indică intramuscular; - fludrocortizonul se administrează intern; - dezoxicorticosteronul acetat, sub formă de comprimate speciale se poate utiliza sublingual până la dizolvare completă; - mineralocorticoizii se cuplează 40% cu proteinele plasmatice; - se supun în majoritate biotransformării în ficat şi rinichi; - perioada de înjumătățire ($T_{0,5}$) în sânge constituie 30-70 min.; - se elimină preponderent sub formă de metaboliți şi circa 10% sub formă neschimbată prin urină.

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL STEROIZILOR

Caracterizarea factorilor	*Mecanismul primar*	*Conținutul în ser a 17-OCS*	*Conținutul în urină a 17-OCS*
Hipotireoza	micşorarea degradării	normal	diminuat
Tireotoxicoza	majorarea degradării	normal	mărit
Maladiile ficatului	micşorarea degradării	normal	diminuat
Obezitatea	creşte masa corporală	normal	mărit
Graviditatea	legarea mărită cu proteinele	mărit	normal
Tratamentul cu estrogeni	legarea mărită cu proteinele	mărit	normal

REMEDIILE CE MICŞOREAZĂ FORMAREA HORMONILOR STRATULUI CORTICAL AL GLANDELOR SUPRARENALE

Preparatul	*Caracterizarea*	*Mecanismul de acțiune*	*Indicații*
Ciproheptadină	substanță antiserotoninergică	inhibă secreția corticoliberinei	boala Ițenco-Cuşing
Bromocriptină	agonist al dopaminei	inhibă secreția ACTH	boala Ițenco-Cuşing
Hidrocortizon Prednisolon Dexametazonă	glucocorticoizi	deprimă secreția ACTH	sindromul adreno-genital congenital
Mitotan	citostatic selectiv	acțiune citotoxică, deprimă activitatea enzimatică	cancerul stratului cortical al suprarenalelor (boala Ițenco-Cuşing)
Aminoglutetimidă	inhibitor enzimatic	inhibă complexul desmolazic, influențează metabolismul cortizolic	tumori cortizolsecretoare, hiperaldosteronism (boala Ițenco-Cuşing)
Metiraponă	inhibitor enzimatic	blochează 11-β-hidroxilaza	cu scop diagnostic
Trilostan	inhibitor enzimatic	inhibă competitiv 3-β-dehidrogenaza	hiperaldosteronism, sindrom Cuşing
Spironolactonă	antagonist al aldosteronului	inhibă competitiv acțiunea aldosteronului	aldosteronism secundar (aldosteronism primar)

ANTICORTICOIZII

Preparate din diverse grupe, capabile să blocheze sinteza corticosteroizilor şi receptorii acestora sau să exercite acțiune toxică asupra celulelor corticosuprarenalelor.

Parametrii	***Anticorticoizii***
1	**2**
Clasificarea	1.Inhibitorii neselectivi ai sintezei corticosteroizilor (gluco- şi mineralocorticoizilor) – metiraponă, aminoglutetimidă, ketoconazol, trilastan., mitotan. 2.Blocantele receptorilor corticosteroizilor: - glucocorticoizilor – mifepriston; - mineralocorticoizilor – spironolactonă. 3. Preparatele cu acțiune toxică asupra corticosuprarenalelor – mitotan.
Mecanismul de acțiune	**A. Inhibiția sintezei corticosteroizilor** → inhibă diferite hidroxilaze (izoenime ale citocromului P-450) ce participă la sinteza corticosteroizilor: • **Mitotanul** inhibă comparativ selectiv 11-beta-hidroxilaza → împiedică transformarea 11-dezoxicortizolului şi dezoxicorticosteronului în hidrocortizon şi cortisteron (precursor al aldosteronului). → ultima reacție de sinteză a corticosteroizilor. În acest caz, mai marcat este dereglată activitatea glucocorticoizilor, deoarece excesul de 11-dezoxicortizol manifestă acțiune mineralocorticoidă. • **Ketoconazolul** în doze mari, prin inhibarea 1**7**-alfa-hidroxilazei împiedică sinteza corticosteroizilor, iar în doze şi mai mari blochează 20,22 – desmolaza, enzimă ce catalizează primul stadiu al sintezei steroizilor, cu diminuarea steroidogenezei în toate țesuturile. • **Aminoglutetimida:** **a)** inhibă prepondernt 20,22-desmolaza → dereglarea sintezei tuturor steroizilor; b) blochează 11-beta-hidroxilaza (transformarea 11-dezoxicortizolului şi dezoxicorticosteronului în hidrocortizon şi cortisteron) şi aromataza (trecerea androgenilor în estrogeni). • **Trilastanul,** prin inhibarea 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei reduce sinteza steroizilor şi a progesteronului. **B. Acțiunea citotoxică** • **Mitotanul** (diclordifenildicloracetat) exercită o toxicitate selectivă asupra celulelor normale şi tumorale ale corticosuprarenalelor → diminuarea concentrației glucocorticoizilor şi metaboliților lor în sânge şi urină. **C. Blocarea receptorilor** **-** Mifepristonul, în doze mari, blochează receptorii glucocorticoizilor → preîntâmpinarea inhibării reglării după tip feed back negativ a axei hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenale, → creşterea secundară a secreției endogene de ACTH şi cortizol; - spironolactona, eplerenona blochează receptorii mineralocorticosteroizi → antagonizarea efectului aldosteronului.
Indicațiile	• cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropina (metirapon); • sindromul Cuşing cu hipercorticism prin neoplasm suprarenal sau tumori care secretă ACTH-ectopic (metirapon, aminoglutetimidă, mitotan, mifepriston, trilastan); • cancer mamar la femei după menopauză (aminoglutetimida); • tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastaze (aminoglutetimidă); • boala Cuşing (aminoglutetimidă, ketoconazol); • tumori ce conțin receptori pentru glucocorticoizi; • hiperaldosteronismul primar şi secundar (spironolactonă).

1	2
Regimul de dozare	1. Cu scop diagnostic pentru testarea capacității adenohipofizei de a secreta corticotropina (metiraponă). Aceasta se poate efectua în condițiile corticosuprarenalelor intacte (deoarece altfel pot provoca fenomene de insuficiență acută în caz de boala Addison). Nivelul 17-hidroxicorticosteroizilor în urină arată creşteri mai mari decât cele normale în sindromul Cuşing hipofizodependent şi lipsa răspunsului în sindromul Cuşing provocat de producerea ectopică de ACTH. În cazul insuficienței hipotalamo-hipofizare excreția urinară de 17-hidroxicorticosteroizi nu creşte. Se administrează pentru testul de diagnostic câte 750mg la intervale de 4 ore (de 6 ori/zi). 17-hidroxicorticosteroizii se determină în urina din 24 ore înainte şi după administrare. 2. Tratamentul hipocorticismului provocat prin neoplasm suprarenal sau prin tumori care secretă ACTH ectopic. - metirapona – 4 g/zi; - aminoglutetimida – în adenomul corticosuprarenalelor –250 mg 2-3 ori/zi; carcinom – 250 mg 2-4 ori/zi; ACTH ectopic – 250 mg 4-7 ori/zi; - mitotanul – 2-10 g/zi, în cancer inoperabil – cel puțin 3 luni. 3. - Cancerul mamar metastazic la femei după menopauză; - cancerul mamar la bărbați după castrare; - tratamentul paliativ al cancerului prostatei cu metastazare. - Aminoglutetimida – Doza inițială constituie 250 mg de 2 ori/zi, apoi fiecare săptămână se măreşte cu 250 mg până la cea suportabilă, însă nu mai mult de 1 g/zi. Ca tratament de substituție se indică hidrocortizonul câte 30 mg/zi (20 mg dimineața şi 10 mg după masă) sau cortizonul acetat – 37,5 mg/zi (25 mg dimineața şi 12,5 mg după masă); - în hiperaldosteronism – 250 mg 3-6 ori/zi; - în adenom corticosuprarenal – 250 mg 2-3 ori/zi; - în carcinom corticosuprarenal – 250 mg 2-4 ori/zi; - în hipersecreția ectopică de ACTH– 250 mg 4-7 ori/zi.
Reacțiile adverse	**Aminoglutetimida**: - dereglări gastrointestinale; - dereglări neurologice; - erupții maculopapulare, prurit; - insuficiență corticosuprarenală marcată (necesită terapie de substituție cu glucocorticoizi, iar uneori şi mineralocorticoizi cu excepția dexametazonei → aminoglutetimida accelerează metabolismul ei). **Metirapona**: - cefalee, sedare; - greață,vomă; - erupții cutanate; - la utilizarea de durată se poate dezvolta hirsutism datorită producerii de către corticosuprarenale a androgenilor; - ↑producerea de 11-dezoxicortizol →↑ tensiunea arterială. **Ketoconazolul**: - hepatotoxicitate (de la creşterea tranzitorie a transaminazelor până la afectări grave) care îi limitează utilizarea; - prin inhibarea citocromului P-450 (CYP3A4), poate fi responsabil de numeroase interacțiuni medicamentoase cu efecte adverse importante (la asocierea cu H_1-histaminoblocantele de generația II – astemizol, terfenadină etc., poate creşte cardiotoxicitatea acestora cu tahiaritmii ventriculare fatale). **Mitotanul**: - foarte frecvent (80%) provoacă greață şi anorexie, somnolență şi confuzie (34%), dermatită (15-20%); - isuficiență corticosuprarenală, ce necesită asocierea de glucocorticoizi(îndeosebi în şoc, traume grave); - afectarea rinichilor, ficatului, hematopoezei.

PREPARATELE HORMONALE ALE GLANDELOR SEXUALE

Preparatele estrogenilor	
1. Naturali	**- estron; - estriol; - estradiol şi eterii săi (dipropionat, benzoat, undecilat, enantat, valerat).**
2. Steroizi semisintetici	**- etinilestradiol; - mestranol.**
3. Nesteroidieni sintetici	**- hexestrol (sinestrol); - dietilstilbestrol; -benzestrol; - megestrol.**
4. Preparate combinate	**- ciclo-proghinova (estradiol valerat+norgestrel); - climen (estradiol valerat + ciproteron acetat); - ginodian-depo (estradiol valerat + prasteron enantat); - divina şi divitren (estradiol valerat + medroxiprogesteron acetat).**
Preparatele progestativelor	
1. Naturale	***– progesteron***
2. Semisintetice	***a)* analogii progesteronului *(derivați de pregnan):* *– hidroxiprogesteron; – medroxiprogesteron; – megestrol;* *b)* analogii testosteronului *(derivați de estran): – levonorgestrel;* *– etisteron; - desogestrel; – noretisteron; - noretinodrel; – alilestradiol***
Preparatele androgenilor	
1. Naturali	***– testosteron; - dihidrotestosteron.***
2. Semisintetici	***a)* testosteronul sub formă de eteri: *acetat, propionat, fenilpropionat, enantat, decanoat, undecilat, izocaproat;* *b)* pentru administrare perorală: *- metiltestosteron; - mesterolon;* *c)* preparate combinate: *- testenat; - sustanon-250.***

FARMACOCINETICA PREPARATELOR HORMONILOR SEXUALI

Estrogenii	Progestativele	Androgenii
- Preparatele naturale se absorb bine în cavitatea bucală, creând concentrații terapeutice în sânge. - Preparatele naturale se absorb bine din tubul digestiv, dar aproximativ 90% se supun primului pasaj hepatic, de aceea această cale nu e rațională. - Preparatele nesteroidiene de asemenea se absorb bine, dar mai puțin se supun metabolismului (≈25%). - Preparatele semisintetice şi nesteroidiene au o biodisponibilitate aproximativ de 60% la administrarea perorală. - În ser se leagă cu globulinele şi albuminele. - Se metabolizează preponderent în ficat, mai ales prin glucurono- şi sulfoconjugare. - Aproximativ 50% participă în circulația enterohepatică. - Se elimină renal- 30% sub formă activă şi 50% sub formă conjugată. - Parțial se elimină prin intestin, puțin prin lapte. Soluțiile uleioase au un clearance hepatic mai lent. $T_{1/2}\approx$25 ore.	- Progestativele naturale nu sunt eficiente la administrarea enterală deoarce se inactivează. - Derivații semisintetici se absorb bine şi sunt eficienți la administrare perorală. - Progesteronul, la injectarea i/m, posedă o acțiune iritantă şi dureroasă, dar de durată mai scurtă ca alte progestative. Se inactivează lent în ficat. Se acumulează neînsemnat în țesutul adipos. $T_{1/2}$ în ser este de câteva minute. Derivații şi izomerii lui se supun conjugării cu acizii glucuronic şi acetic. Se elimină prin urină 50-60% şi peste 10% prin intestin. - Hidroxiprogesteronul e mai stabil, acționează mai lent, efectul durează de la 7 la 14 zile.	- Testosteronul de obicei se absoarbe bine, însă se supune metabolismului la primul pasaj hepatic. $T_{1/2}$ constitiue 10-20 min. La administrarea i/m se absoarbe şi se elimină rapid. - Eterii testosteronului sunt mai puțin polari, se inactivează mai lent şi lent se absorb la administrarea i/m. - În sânge se cuplează cu albuminele şi alte proteine, 2% se află sub formă liberă. - Se supun unor transformări metabolice compuse în ficat, piele, muşchi şi alte țesuturi. - În țesuturile-țintă conținutul e mai mare decât în ser. Se concentrează în deosebi în prostată. - În organism (ficat şi celulele-țintă) se transformă în 5-dihidroxitestosteron, care posedă o activitate mai selectivă şi afinitate mai mare față de proteinele nucleului. - Se elimină testosteronul şi metaboliții săi prin urină ≈ 90% şi prin intestin ≈ 6%. - Metiltestosteronul, pentru obținerea efectului maxim se recomandă sublingual. - Durata efectelor eterilor testosteronului: propionat –2 - 4 zile; fenilpropionat –1-2 săptămâni; enantat –2 - 4 săptămâni.

ESTROGENII

Estrogenii naturalli: Estradiol ⟶ Estronă ⟶ Estriol
Estradiolul este cel mai activ. Estrona şi estriolul sunt mai puţin activi.

MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTELE ESTROGENILOR

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Mecanis-mul de acţiune	Estrogenii penetrează în celulele – ţintă (uter, vagin, glanda mamară, sistemul hipotalamo – hipofizar, oase, ficat etc.) → transportaţi în nucleu → se cuplează cu receptorii estrogenici (alfa şi beta) → complexul estrogen – receptor interacţionează cu ADN şi cu proteine celulare specifice → modularea expresiei şi transcripţiei unor gene→ inducţia sintezei proteinelor în celule.
Efectele	**A. Efecte specifice** Influenţă asupra dezvoltării sexuale la femei: - stimulează proliferarea şi dezvoltarea uterului, vaginului şi glandelor mamare; - declanşează şi susţin proliferarea mucoasei uterine; - provoacă o secreţie apoasă abundentă a glandelor endocervicale; - determină maturarea epitetului vaginal; - estrogenii, împreună cu progestativele, contribuie la descuamarea epitetului endometrului şi declanşarea menstruaţiei (hemoragiilor normale); - sunt responsabili de dezvoltarea stromei şi ducturilor glandelor mamare; - în asociere cu progesteronul modifică tractul genital şi glandele mamare în vederea sarcinii. Hormonii feminini sunt responsabili de: - maturarea organelor sexuale; - dezvoltarea caracterelor sexuale secundare; - comportamentul sexual feminin şi caracteristicele sexului feminin; - repartizarea de tip feminin a ţesutului adipos; - creşterea părului în regiunile axilare şi simfizei pubiene; - asigurarea pigmentării pielii (regiunea mameloanelor şi organelor genitale); - accelerarea creşterii şi închiderii epifizelor oaselor tubulare; - reglarea secreţiei gonadorelinei hipotamusului şi eliberarea FSH adenohipofizar; - inducerea sintezei receptorilor progesteronului; - facilitarea libidoului. **B. Efecte nespecifice** **I. Efecte metabolice:** - stimulează sinteza enzimelor şi factorilor de creştere; - exercită influenţă asupra producţiei şi activităţii multor proteine din organism; - în ficat creşte concentraţia transcortinei, globulinei ce fixează tiroxina şi hormonii sexuali, transferinei; -contribuie la creşterea cantităţii circulante de tiroxină, estrogeni, testosteroni transportaţi; -contribuie la majorarea sideremiei, cantităţii fierului şi cuprului, angiotensinogenului; - creşte cantitatea de HDL şi trigliceride; - micşorează concentraţia LDL şi colesterolului; - favorizează expansiunea lichidului intravascular în cel extracelular cu apariţia edemelor; - contribuie la retenţia compensatorie a apei şi natriului de rinichi. **II. Influenţa asupra organelor şi sistemelor.** ***A. Sistemul cardiovascular:*** - contribuie la menţinerea structurii normale a vaselor sanguine; - modulează reglarea simpatică a tonusului vascular; - cresc debitul cardiac şi fluxul arterial; - scad rezistenţa periferică; - dilată coronarele şi favorizează vasodilataţia dependentă de oxidul nitric (NO); - diminuă dezvoltarea aterosclerozei (↓LDL şi colesterolului şi ↑ HDL). ***B. Tubul digestiv:*** - micşorează peristaltismul; - favorizează absorbţia intestinală; - predispun la constipaţii.

1	2
Efectele	***C. Oase:*** - inhibă resorbția osoasă, manifestând antagonism cu parathormonul; - nu stimulează formarea țesutului osos. ***D. Piele:*** - determină menținerea structurii normale a pielii la femei. ***E. Sânge:*** - favorizează coagulabilitatea sângelui; - contribuie la majorarea concentrației factorilor II, VII, IX şi X, fibrinogenului; - reduc nivelul antitrombinei III; - majorează nivelului plasminogenului; - diminuie adeziunea plachetară.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE ESTROGENILOR

Parametrii	**Estrogenii**
Indicațiile	**A. cu scop de substituție în insuficiența ovariană prin:** - *hipogonadism primar;* - *hipopituitarism şi sindromul Turner;* - *tulburări de menopauză;* - *oligo – şi amenoree;* - *osteoporoză.* **B. cu scop de supresie în:** - *hipertrofia şi cancerul de prostată, inclusiv cu metastaze;* - *amenorea şi hirsutismul prin secreție excesivă de androgeni;* - *suprimarea lactației postpartum;* - *dismenoree de geneză necunoscută;* - *sângerări uterine disfuncționale.* **C. Cu scop de contracepție**: ca anticoncepționale
Contraindicațiile	**A. Absolute:** *- sarcină; lactație; - antecedente tromboembolice;* *- tulburări cerebrovasculare; - cardiopatie ischemică;* *- hipertensiune arterială; - valvulopatiile;* *- hepatite acute; - porfirie;* *- tumori maligne de sân; - hemoragii genitale nediagnosticate;* *- tuberculoză evolutivă (asocierea cu rifampicina scad eficacitatea).* **B. Relative:** *- diabetul zaharat, - obezitatea;* *- tumori benigne de sân şi endometru; - galactoreea;* *- femeile peste 35 ani şi fumătoare; - hipertiroidism;* *- afecțiuni hepatice şi insuficiența hepatică; - anemiile;* *- insuficiența renală; - bolile de colagen;* *- litiaza biliară şi colestaza recurentă; - otoscleroza.*
Reacțiile adverse	**- dereglări digestive** – *greață, anorexie sau creştere în greutate, diaree*; - **dereglări hepato-biliare** - *majorarea tranzitorie a transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei, formarea de calculi biliari, icter colestatic;* - **tulburări cardiovasculare** – *creşterea presiunii arteriale, edeme*. - **complicații tromboembolice** – *tromboflebite, tromboembolii inclusiv tromboembolia pulmonară, accidente cerebrovasculare şi coronariene.* - **dereglări neurologice** – *cefalee, iritabilitate, depresie, dereglări de somn, apatie, adinamie.* **- dereglări sexuale** – *la femei: sângerări uterine periodice sau intermenstruale neregulate, tensiune mamară, modificarea libidoului, cloasmă, candidoză vaginală, , hiperplazie anormală a endometrului, carcinom endometrial.* *la bărbați: ginecomastie, scăderea libidoului, atrofie testiculară.* - **efecte teratogene** – malformații cardiace şi ale membrelor.

PROGESTATIVELE

Progesteronul - hormon produs de corpul galben, ovare, placentă, corticosuprarenale şi testicule, care este indispensabil pentru implantarea ovulului şi menținerea sarcinii.

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Progestativele penetrează membrana celulelor-țintă din tractul genital feminin, glandele mamare, hipotalamus şi hipofiză) → în citoplasmă + proteină specifică (receptor) → complexul format se transferă în nucleu → interacționează cu receptorii tip A şi B → complexul progesteron – receptor + sectoare specifice ale ADN → transcripție cu modularea unor gene → sinteza de ARNm şi proteine specifice.
Efectele	**A. Efectele de tip progestativ**. - crează condiții pentru implantarea oului; - îngroaşă şi rarefiază glera cervicală; - contribuie la transformarea endometrului din faza proliferativă în cea secretorie; - intensifică activitatea secretorie a tubilor cu formarea unui secret bogat în glicogen; - favorizează nidarea oului prin formarea celulelor deciduale; - contribuie la menținerea sarcinei; - împiedică efectul oxitocinei de stimulare a contracțiilor uterine; - favorizează dezvoltarea celulelor alveolare, lobulilor şi acinilor glandei mamare. **B. Alte efecte.** - **acțiune antiestrogenică** prin: *a*) impiedicarea stimulării estrogenice a proliferării celulare; b) diminuarea promovării diferențierii celulare; c) micşorarea proliferării endometrului şi secreției glandelor endocervicale; d) reducerea transformării epiteliului vaginal; e) inhibarea creşterii foliculilor şi ovulației. **- acțiune androgenică (experimental).** **- efecte metabolice**: a)favorizează creşterea nivelului bazal al insulinei; b) creşte răspunsul insulinic față de nivelul glucozei în sânge; c) nu influențează semnificativ toleranța la glucide; d) contribuie la activarea acțiunii insulinei de depozitare a glicogenului; e) stimulează lipoproteinlipaza şi favorizează depunerea grăsimilor; f) diminuiază nivelul plasmatic al HDL; g) pot micşora concentrația în sânge a mai multor aminoacizi; h) cresc excreția azotului prin urină; k) reduc absorbția natriului prin antagonism cu aldosteronul la nivelul tubilor renali (distali şi colectori) (de exemplu, în graviditate); l) cresc sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon.
Indicațiile	- **Cu scop de substituție:** - menometroragii disfuncționale (sângerări uterine disfuncționale); - iminență de avort sau avort habitual; - terapia de substituție postmenopauză (asociați cu estrogenii); - sterilitate; - amenoree - **Cu scop de supresie:** cancer endometrial; cancer de sân; cancer renal; endometrioză; dismenoree; - **Cu scop de contracepție: -** ca anticoncepționale orale; - **Cu scop diagnostic:** - testarea secreției estrogenilor.
Contra-indicațiile	- graviditate; - insufuciența hepatică gravă. **Precauțiile:** – infarct miocardic în antecedente; – afecțiuni cerebrovasculare; – hipertensiune arterială; – dislipidemii. **Preparatele sintetice, derivații de pregnan, sunt contraindicate în:** – metroragii nediagnosticate; – insuficiență cardiacă; – depresie; – tromboflebite; – astm bronşic; – tumori hepatice; – tromboembolii; – migrenă; – metroragii.

1	2
Reacțiile adverse	depind de geneza progestativelor 1.Progesteronul natural poate produce: - *retenție hidrosalină cu edeme;* - *virilizarea fetusului feminin, fibromatoză multiplă.* 2. Progestativele de sinteză provoacă cu o frecvență variată: - dereglări digestive: *greață, vomă, epigastralgii, icter colestatic*; - tulburări neurologice: *cefalee, iritabilitate, stări depresive;* - Simptoame androgenice şi anabolizante: *virilizarea fetusului feminin şi malformații genitale (la utilizarea în timpul sarcinii), creşterea ponderală;* - Dereglări ale hemostazei: *flebite şi tromboembolii cu dereglări ale circulației regionale (coronariene, cerebrale etc);* - Tulburări metabolice*: hipercolesterolemie (prin micşorarea HDL);* - Simptoame cardiovasculare*: hipertensiune arterială* - Diverse: *seboree, acnee, cloasmă, sângerări uterine, amenoree.*

ACTIVITATEA BIOLOGICĂ A UNOR PROGESTATIVE
(după V. Stroescu, 1997)

Medicamentul	***Activitatea biologică***				
	progestativă (progesteron = ++)	inhibiția ovulației	Estrogenică (estradiol = ++)	Antiestrogenică	androgenică (testosteron = ++)
Progesteron	+ +	+ +	–	+ +	±
Medroxiprogesteron (clinovir, farlutal, provera)	+ + +	+ + +	–	+ +	+
Clormadinonă acetat (luteran, gestafortin)	+ + +	+ +	–	+ +	±
Didrogesteronă (duphaston)	+	–	–	+	±
Noretisteron (norluten, primolut N)	+	+ + +	±	+	+
Levonorgestrel (microval)	+ +	+ + +	–	+ +	+
Etinodiol diacetat (lutometrodiol)	–	–	±	+ +	+

ANDROGENII

Testosteronul este secretat de celulele interstițiale (celulele Leydig) din testicule.
Secreția lui se află sub controlul hormonilor luteinizant şi foliculostimulant.

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Mecanismul de acțiune	Testosteronul şi alți androgeni penetrează în celulele-țintă (prostată, epididimus, testicule, piele) → forma mai activă 5-alfa dihidrotestosteron → transferarea complexului în nucleu → cuplarea cu receptorii nucleari specifici → complexul se cuplează cu ADN → proprietăți ca factor de transcripție → se intensifică sinteza ARN şi proteinelor specifice ce asigură spermatogeneza, diferențierea şi maturarea sexuală, reglarea secreției de gonadotropine.

1	2
Efectele	**A. Efectele specifice (hormonale sau virilizante).** - maturarea organelor genitale, creşterea oraganelor genitale externe şi a prostatei; - dezvoltarea caracterelor sexuale secundare; - determinarea comportamentului sexual al bărbaților; - dezvoltarea musculaturii de tip masculin; - creşterea şi distribuirea părului; - îngroşarea vocii; - creşterea oaselor în lungime cu închiderea ulterioară a epifizelor; - intensificarea activității secretorii a glandelor sebacee (apariția acneei). **B. Efectele anabolizante.** - favorizarea anabolismului proteic cu retenția azotului şi diminuarea scindării aminoacizilor; - retenția potasiului şi fosfatului; - intensificarea anabolismului proteic (la nivelul musculaturii striate şi oaselor); - creşterea masei musculare, îndeosebi la asocierea cu exercițiul fizic; - intensificarea sintezei matricei proteice → depozitarea calciului în oase; - reducerea sensibilității la hormunul parotidian; - închiderea ulterioară a zonelor epifizare de creştere a oaselor; - stimularea hematopoiezei, îndeosebi a eritropoiezei (formarea eritropoietinei); - depunerea glicogenilui în muşchi; - creşterea toleranței pentru glucide la diabetici; - stimularea secreției glandelor sebacee; - favorizarea retenției hidrosaline; - favorizarea reabsorbției calciului în intestin.
Indicațiile	- hipogonadismul (prepubertar, secundar); - terapia de substituție în bolile endocrine (Addison, Ițenco-Cuşing, diabetul zaharat); - sângerări uterine funcționale la femei după 45 ani, fără tumoare; - dereglări climacterice (când sunt contraindicați estrogenii); - tumori maligne a ovarelor şi glandelor mamare hormono-dependente; - osteoporoză; - anemii aplastice, hemolitice; - endometrioză (simptomatic); - ca anabolizante.
Contraindi-cațiile	- cancer de testicul, prostată; - adenom de prostată; - sarcina şi perioada de alăptare; - insuficiență cardiacă, ciroză, nefroză; - hepatite grave; - la femei cu multă prudență.
Reacțiile adverse	***La femei se produc:** - fenomene de virilizare (acnee, hirsutism, modificarea tembrului vocii, creşterea libidoului, tulburări menstruale, amenoree, hipertrofia clitorusului, dezvoltarea musculaturii, calviție temporală sau difuză); - virilizarea fătului feminin la gravide; ***La fetițe în primii ani de viață se pot produce:** - modificări profunde de maturare a centrilor nervoşi ce comandă şi reglează dezvoltarea sexuală fiziologică. ***La bărbați se pot constata:** - priapism, diminuarea spermatogenezei, suprastimularea sexuală, hipertrofia prostatei, ginecomastia; - la bărbații în vârstă – hipertrofia prostatei. ***La băieți pot surveni:** - ginecomastie, dezvoltare sexuală precoce, oprirea creşterii. ***Alte efecte nedorite:** - retenție hidrosalină cu edeme şi o posibilă agravare a insuficienței cardiace, cirozei hepatice etc.; - hipercalciemie, hiperbilirubinemie şi icter colestatic; - tumori hepatice.

ANABOLIZANTELE

Parametrii	*Caracterizarea anabolizantelor*
Clasificarea	I. Steroidiene 1) pentru administrare parenterală - *nandrolonă fenilpropionat (fenobolină);* - *nandrolonă decanoat (retabilil);* - *stanozol* - *oxandrolon* - *etilestrenol;* 2) pentru administrare enterală - *metandienon (nerobol, dianabol, metandrostenolon);* - *stanozol;* - *etilestrenol;* - *oxandrolonă;* II. Nesteroidiene 1) der. purinici – *inosină;* 2) der. pirimidinici – *orotat de potasiu, pentoxil, metiluracil;* 3) produse de hidroliză a acizilor nucleici – *nucleinat de sodiu.*
ANABOLIZANTELE STEROIDIENE	
Efectul anabolizant	- este mai marcat ca cel androgenic; - favorizarea anabolismului proteic; - dezvoltarea musculaturii striate cu creşterea masei ei, este mai manifest în condiții de efort muscular intens; - necesită un control riguros (reacții adverse considerabile); - acțiune dopantă (interzise sportivilor).
Indicațiile.	- anemii refractare; - hipo – şi aplazii ale hematopoiezei; - anorexie şi denutriție; - miopatii şi miodistrofie progresivă; - osteoporoză (vârstnici, cortizonică, după fracturi, intervenții plastice etc.); - afecțiuni cu pierderi proteice (intervenții chirurgicale majore, combustii, infecții, sindrom nefrotic etc.); - retenție în creştere la copii; - cardiopatia, ischemia (angina prectorală şi infarctul miocardic); - miocardită; - ulcer gastric şi duodenal.
Contraindicațiile.	- sportivi (substanțe dopante); - gravide (virilizarea fătului feminin); - femeile tinere; - cancer de prostată; - perioada de pubertate; - afecțiuni hepatice (stanozol, oxandrolona, etilestrenol, metandienon).
Reacțiile adverse.	- se pot constata cele caracteristice androgenilor, îndeosebi la nerespectarea dozelor recomandate şi tratamente durabile.

EFECTELE ADVERSE A PREPARATELOR HORMONALE, UTILIZATE ÎN TIMPUL SARCINII ASUPRA FĂTULUI

Preparatul hormonal	*Sarcina*		
	I trimestru	**II trimestru**	**III trimestru**
Corticotropină	efect teratogen	?	?
Gonadotrofină corionică	efect teratogen	activarea suprarenalelor	activarea suprarenalelor şi glandelor sexuale
Remediile antitiroidiene	efect teratogen – convențional	guşă congenitală, oligofrenie	?
Insulină	efect teratogen – convențional	reținerea dezvoltării fătului	hipoglicemia
Cortizon, prednisolon	moartea embrionului. Anomalia dezvoltării maxilarului superior şi membrelor	dereglările funcționării suprarenalelor; dereglările psihosexuale în timpul maturizării	disfuncția centrului ciclic al hipotalamusului (dereglarea ciclului menstrual la fete)
Betametazonă	?	?	insuficiența suprarenală
Dexametazonaă	?	?	nu influențează negativ
Testosteron	?	pseudohermafroditism la femei; prematuritate; macrogenitosomie la băieței	întreruperea completă a funcției centrului ciclic a hipotalamusului la fete; masculinizarea la băieți
Progesteron	?	pseudohermafroditism la femei; eroziune congenitală a colului uterin	?
17-Oxiprogesteron caproat	?	nu influențează negativ	nu influențează negativ
Alilestrenol	nu influențează negativ	nu influențează negativ	masa corporală medie a nou-născuților superioară normei
Dietilstilbestrol	?	cancer pavimentos al vaginului sau colului uterin	hipofuncția ovarelor
Estronă	moartea embrionului; pseudohermafroditism la bărbați	pseudohermafroditism la bărbați	masa corporală medie a nou-născuților superioară normei
Oxitocină	?	?	spasmul vaselor cordonului ombilical; diminuarea circuitului uteroplacentar

Notă: ? – nu e cunoscut

PREPARATELE ANTIHORMONALE A HORMONILOR SEXUALI

I. Antiestrogenii:	clomifen, tamoxifen, toremifen, raloxifen, aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, vorozol, formestan, exemestan
II. Antiprogestativele:	mifepriston, onapriston
III. Antiandrogenii:	ciproteronă acetat, flutamid, nilutamid, finasterid, diane-35, serenoa repens;
IV. Anticorticoizii:	metiraponă, aminoglutetimidă, mitotan;
V. Antitiroidienele:	tiamazol, propiltiouracil, preparatele iodului, perclorat de potasiu etc.
VI. Inhibitorii secreției prolactinei:	bromocriptină, lizurid, hinagolid, cabergolidă, pergolid;
VII. Inhibitorii sintezei hormonului luteinizant (LH):	megestrol, buserelină
VIII. Inhibitorii hormonului foliculostimulant, şi hormonului luteinizant (FSH şi LH):	danazol;
IX. Analogii somatostatinei:	octreotid, lanreotid, somatostatină
X. Antagoniştii aldosteronului:	spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid

ANTIESTROGENII

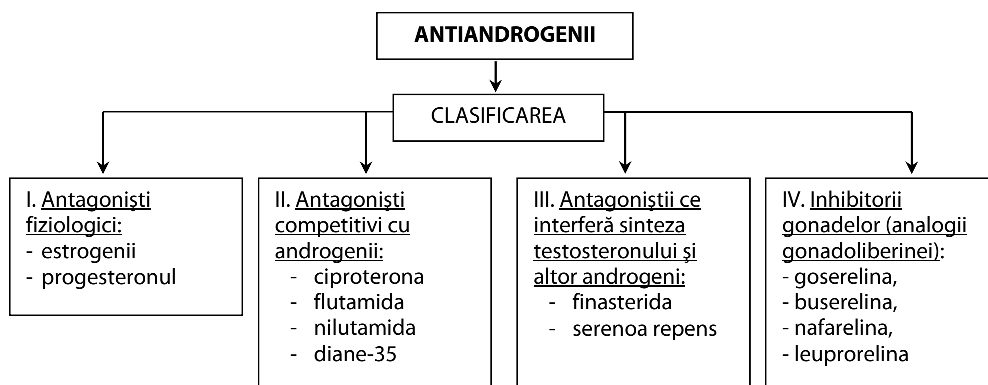
Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Clasificarea	**A.*modulatori ai receptorilor estrogenici:*** - antagoniştii „puri" ai receptorilor – clomifen (clostilbegit, clomid); - modulatori selectivi – tamoxifen (tamifen), toremifen (fareston), raloxifen; **B.*inhibitori ai sintezei estrogenilor:*** - neselectivi - aminoglutetimida; - selectivi: a)steroizi - exemestan, formestan; b)nesteroizi - anastrozol, vorozol, letrozol.
Mecanismul de acțiune	Antiestrogenii pot acționa prin diferite mecanisme în dependență de doze, localizarea receptorilor estrogenici şi importanța lor fiziologică. **Antagoniştii puri ai receptorilor estrogenici:** - se cuplează cu receptorii respectivi din organele-țintă şi manifestă prorpietăți antagoniste cu estrogenii endogeni; - clomifenul acționează ca agonist parțial cu împiedicarea stimulării receptorilor hipotalamici de estrogenii endogeni cu creşterea secreției prolactinei, hormonului foliculostimulant şi luteinizant şi respectiv stimularea funcției ovarului; - preparatul în concentrații mari exercită efect antiestrogenic, micşorând şi secreția gonadotropinelor. **Modulatorii selectivi:** - se cuplează specific cu receptorii din organele –țintă (oase, ficat, creier) cu modularea lor (efect dorit pentru suprimarea efectelor în perioada de postmenopauză) şi nu influențează sau blochează pe cei din endometru, glandele mamare (pentru înlăturarea efectelor nedorite ale estrogenilor şi în primul rând a celui mitogen). Tamoxifenul poate manifesta mai multe direcții de acțiune: – intră în competiție cu dietilstilbestrolul pentru receptorii estrogenici; – formează un complex cu receptorii estrogenici, produce modificări conformaționale ale acestora cu inhibarea legării lor de ADN; – micşorează numărul receptorilor estrogenici; – blochează acțiunea estrogenilor prin diminuarea factorului de creştere tumorală şi prin scăderea producerii locale de factori de creştere (insulin-like etc.); – stimulează receptorii din oase şi endometru cu acțiune estrogenică slabă.

1	2
Mecanismul de acțiune	**Inhibitorii sintezei estrogenilor:** - blochează aromataza →↓ transformării androgenilor în estrogeni. - aminoglutetimida manifestă o acțiune neselectivă prin inhibarea formării estrogenilor (şi altor steroizi) din toți predecesorii; - inhibitorii selectivi (formestan, exemestan, anastrozol, letrozol, vorozol) blochează sinteza estrogenilor în țesuturile periferice, efect necesar în tumorile hormono-dependente (glandele mamare etc.)
Indicațiile	- cancer mamar la femei după menopauză (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan); - cancerul endometrului (tamoxifen); - cancerul prostatei cu rezistență la alte preparate (tamoxifen); - sterilitate anovulatorie (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen); - metroragii disfuncționale (clomifen); - amenoree disgonadotropă, amenoree secundară sau oligomenoreea marcată (clomifen); - oligospermie (clomifen); - galactoree (clomifen); - sindromul ovarelor sclerozate (Ştein-Levental) (clomifen); - diagnosticul funcției gonadotrope a hipofizei (clomifen); - osteoporoză (raloxifen. tamoxifen); - diagnosticul funcției sistemului hipotalamohipofizar la bărbați (deoarece principiul feed beak negativ în mare măsură este determinat de estrogeni în urma aromatizării androgenilor); - insuficiența androgenică şi oligospermia la bărbați (clomifen); - melanomul ce conține receptori estrogenici (tamoxifen); ca protector în afecțiunle cardio-vasculare (reduce nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate mică (LDL)).
Contraindi-cațiile	- sarcină, lactație (clomifenul, tamoxifenul, toremifenul); - dereglări hepatice grave; - metroragii neclare; - maladii organice ale SNC; - chisturi ovariene; - tumori maligne şi benigne ale organelor sexuale } (clomifenul)
Reacțiile adverse	- din partea: - tubului digestiv: anorexie, greață, vomă, diaree, meteorism; - sistemului nervos central: amețeli, cefalee, depresie, oboseală, slăbiciune, excitabilitate, insomnii, dereglări tranzitorii ale văzului (tamoxifen, clomifen), retinopatie, cataractă (toremifen); - hemopoezei: leucopenie, trombocitopenie tranzitorie (tamoxifen); - reacții alergice: eczanteme (tamoxifen, clomifen); - diverse: hiperemia pielii cu bufeuri de căldură; tromboembolii, tromboflebite (tamoxifen, clomifen); metroragii moderate (tamoxifen, toremifen, clomifen); edeme, prurit ale organelor genitale externe (tamoxifen); osalgii, hipercalciemie (tamoxifen, toremifen); dureri în glandele mamare, în partea inferioară a abdomenului, testicule; creşterea masei corporale (clomifen).

ANTIPROGESTATIVELE

împiedică acțiunile progesteronului la nivelul uterului, importante pentru implantarea ovulului şi dezvoltarea sarcinii. Consecutiv poate fi provocat avortul.

Parametrii	***Mifepristona (mifegyne)***
Mecanismul de acțiune	- acționează ca antagonist competitiv la nivelul receptorilor progesteronului şi glucocorticoizilor; - blocarea receptorilor progesteronului are consecințe luteolitice la 80% din femeile cărora li s-a administrat medicamentul la mijlocul fazei luteale.
Efectele	- în termenii precoce ai graviditătții produc degenerarea mucoasei deciduale ce duce la desprinderea ovulului fecundat; - deficitul de progesteron contribuie la creşterea sintezei prostaglandinelor în miometru şi sensibilizarea lui la acțiunile stimulatoare cu facilitarea contracției; - relaxează de asemenea colul uterin, ce facilitează expulsia ovulului fecundat; - utilizarea mifepristonului în doză unică la mijlocul sau finele fazei foliculare va întârzia maturarea foliculilor, iar ovulația va avea loc mai tardiv; - folosirea periodică (săptămânal) sau permanentă inhibă ovulația în majoritatea cazurilor; - administrarea mifepristonului în mijolocul sau la finele fazei luteinice deregleazá transformarea secretorie a miometrului şi provoacă menstruația peste câteva zile, cu o durată de 1-2 săptămâni; - - mifepristonul mai blochează şi receptorii glucocorticoizilor (creşte ACTH şi corticosteroizii în sânge) şi androgenilor.
Indicațiile, dozarea	1. Înlăturarea sarcinii la începutul ei sau provocarea avortului: - Se administrează oral o doză unică de 600mg în primele săptămâni de la prima absență a menstruației; împiedică sarcina în 85% cazuri. Asocierea de Pg E_1 intravaginal în doză de 1mg cu scopul înmuierii colului şi stimulării contracțiilor uterine, creşte incidența avortului la 95%. 2. Alte indicații (legate de antagonizarea progesteronului şi glucocorticoizilor): - endometrioză; - miomul uterin; - moartea fetusului în trimestrul III; - cancerul de sân şi alte cancere ce conțin receptori pentru progesteron şi glucocorticoizi; - sindromul Cuşing; - anticoncepțional postcoital (mifepriston).
Contraindi-cațiile	- suspecție la graviditate extrauterină; - graviditate peste 42 zile după amenoree; - insuficiență corticosuprarenală cronică; - tratament îndelungat cu corticosteroizi; - anemie; dereglări hemoragice; - tratament cu anticoagulante; - maladii inflamatoare ale vaginului; miom uterin; - femeile fumătoare peste 35 ani; - cheloid uterin; - graviditatea survenită pe fondal de contraceptive intrauterine sau după suspendarea anticoncepționalelor orale; - hipersensibilitatea la preparat.
Reacțiile adverse	Pot fi produse de asociația mifepristonă + Pg E: - greață, vomă, diaree, dureri abdominale, disconfort în partea inferioară a abdomenului; - amețeli, astenie, cefalee, hipertermie; - sângerări uterine; - procese inflamatorii ale vaginului, prelungirea fazei foliculare (datorită perioadei de înjumătățire mare a preparatului).



EFECTELE FARMACOLOGICE ALE CIPROTERONEI

E F E C T E L E			
antiandrogene	***progestative***	***antigonadotrofine***	***altele***
- atrofia glandelor sexuale (combate dereglările sexuale cu hipersexualitate); - micşorează spermatogeneza; - micşorează libidoul.	- transformarea endometrului.	- inhibă ovulația (micşorează secreția de gonadotropine).	- micşorează secreția ACTH (în doze mari); - micşorează sinteza androgenilor; - micşorează sinteza proteinelor în ficat.

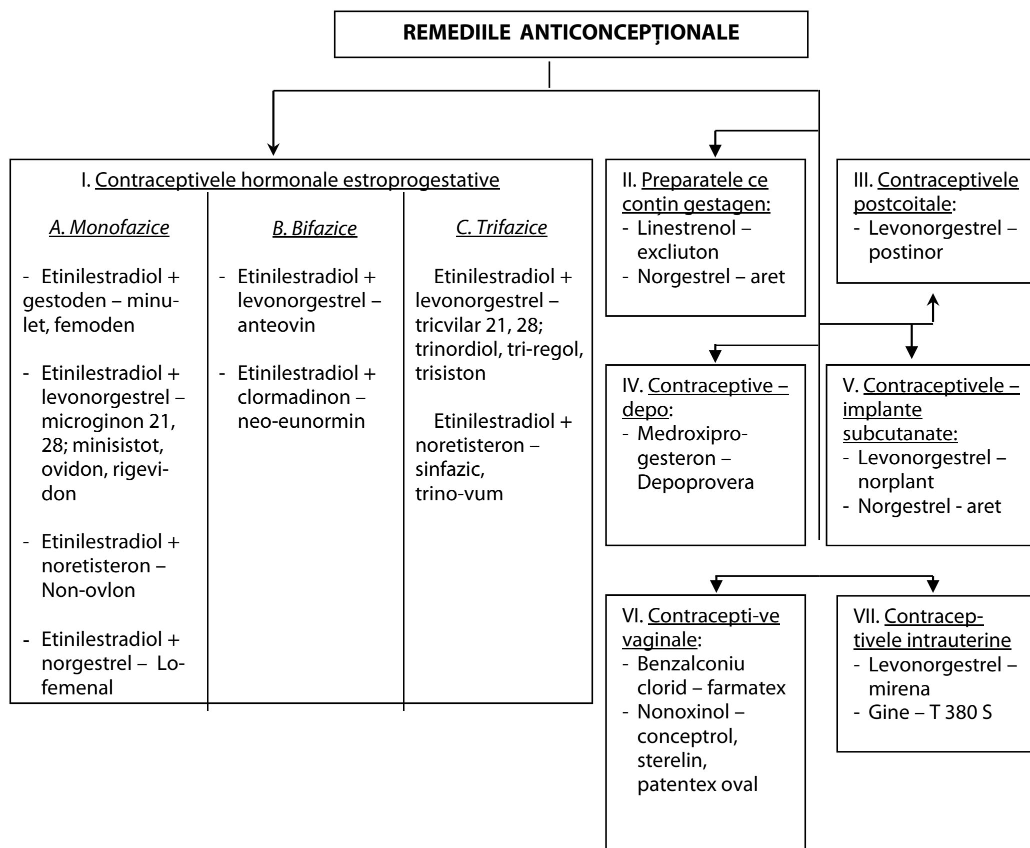
ANTIANDROGENII

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Mecanismul de acțiune	- blocarea prin competiție a receptorilor citoplasmatici ai dihidrotestosteronului- ciproterona acetat, serenoa repens, flutamid, nilutamid, bicalutamid, diane-35, spironolactona; - împiedicarea formării dihidrotestosteronului datorită inhibiției 5 –alfa-reductazei – finasterid, serenoa repens; - inhibiția secreției de gonadotropine cu micşorarea consecutivă a concentrației testosteronului în plasmă – ciproterona; - reducerea funcției gonadelor prin micşorarea secreției gonadotropinelor la o concentrație permanentă - goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina; - manifestarea antagonismului fiziologic – estrogenii, progestativele.
Indicațiile	- combaterea deviațiilor sexuale cu hipersexualitate; - combaterea sexualității psihopatice de natură hormonală (ciproterona); - hipertrofia, adenomul şi cancerul de prostată (serenoa repens, ciproterona, flutamid, nilutamid, finasterid); - pubertate precoce idiopatică la băieței (ciproterona); - la femei, pentru combaterea fenomenelor de virilizare, hirsutism excesiv, alopecia androgenică, formele severe de acnee şi seboree (ciproterona, Diane-35); - ca contraceptive (Diane-35).

1	2
Regimul de dozare	<u>În indicaţiile 1 şi 2:</u> - ciproteronă acetat – 1 comprimat (0,05g) 2 ori/zi, mai rar- câte 2 comprimate 3 ori/zi. - androcur – Depot – (fiole a 3ml sol. uleioasă) – 3ml i/m o dată în 10-14 zile sau mai rar – 6 ml fiecare 10-14 zile, timp de câteva luni. <u>În indicaţia a 3-a:</u> a) hipertrofia prostatei cu retenția urinei: - serenoa repens – 2 comprimate (80mg/comprimat) 2 ori/zi. b) cancerul de prostată: - ciproteronă – obişnuit 50mg 2 ori/zi până la 100mg 3 ori/zi. - ciproteronă-depo – 3-6 ml la fiecare 10-14 zile i/m, durata se determină individual, de regulă 6 luni.
Contraindi-cațiile	- hipersensibilitate la preparat; - graviditate (afectează dezvoltarea organelor genitale externe şi provoacă feminizarea fătului masculin); - la femeii, în perioada de activitate genitală (unele preparate, de exemplu- finasteridul, pot fi prezente în spermă şi pot cauza malformații la făt după fecundare); - afecțiuni hepatice; - accidente tromboembolice în antecedente; - stări depresive (agravarea lor); - boli consumptive (tuberculoza etc.din cauza efectului antianabolizant); - cancer de prostată (numai finasteridul, din cauza diminuării nivelului seric al markerilor specifici).
Reacțiile adverse	- inhibarea spermatogenezei cu oligo- sau azoospermie (reversibilă după câteva luni); - ginecomastie (flutamid, bicalutamid, ciproterona, finasterid etc.); - adinamie; - tulburări menstruale sau amenoree la femei; - hepatotoxicitate (ciproterona, flutamid etc.). Preparatul diane-35 poate induce: - tensiune intramamară; - jenă gastrică, grețuri, cefalee, stare de deprimare, accidente tromboembolice etc.

FARMACOCINETICA ANTIANDROGENILOR

Preparatul	*Absorbția Biodispo-nibilitatea*	*Cmax (ore)*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Metabolismul*	*Eliminarea*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Ciproteronă	completă 88%	1,5-4	96	în ficat prin hidroxilare şi conjugare	30% prin urină şi 70% prin bilă	30-55 (43)
Flutamid	rapidă	2	94-96	formează 2-oxiflutamid, metabolit activ	prin urină, doar 4,3% prin - intestin	6 (a metaboli-tului acvtiv
Bicalutamid	bună şi rapidă	-	96	oxidare şi glucuro-noconjugare	egal prin urină şi bilă	circa 168
Finasterid	bună	-	-	40-60% se metabolizează	peste 50% prin intestin	8



MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTICONCEPȚIONALELOR

Grupele	***Mecanismul de acțiune***
Anticoncepționalele estroprogestative	- prin inhibarea funcției hipofizei, cu diminuarea picurilor hormonale (secreției de gonadotropine) de la jumătatea ciclului ce asigură suprimarea ovulației (preponderent prin componentul estrogenic şi mai puțin a celui progestativ); - prin estrogeni şi progestativi modifică endometrul, preîntâmpină implantarea ovulului fecundat: - progestativul este responsabil preponderent de modificarea glerei cervicale (proprietăților chimice, fizico-chimice şi reologice) cu îngroşarea mucusului şi impiedicarea penetrării normale a spermatozoizilor, precum şi prin influența asupra motilității tubilor Falop.
Anticoncepționalele estrogenice	- asigură exfolierea rapidă a endometrului la utilizare într-un timp scurt după actul sexual.
Anticoncepționalele progestative	- provoacă preponderent modificarea proprietăților mucusului cervical cu diminuarea penetrării spermatozoizilor; - influențează asupra endometrului cu împiedicarea implantării ovulului fecundat; - într-o măsură mai mică inhibă ovulația.

ANTICONCEPȚIONALELE

Preparatele	*Proprietățile farmacologice*
Estrogenprogestativele monofazice	- conțin doze fixe de estrogen (etinilestradiol) şi progestativ (levonorgestrel, desogestrel, gestoden) - efectul este asigurat de ambii componenți şi se manifestă prin: a) inhibarea funcției ovarului (dezvoltarea foliculului şi corpului galben); b) hipertrofia cervixului uterin cu îngroşarea şi micşorarea cantități mucusului cervical; c) la întreruperea administrării, la sfârşitul ciclului are loc descuamarea endometrului şi sângerări de tip menstrual. Preparatele monofazice mai pot exercita un şir de alte efecte: a) cresc concentrația tiroxinei şi hidrocortizonului; b) se intensifică sideremia prin majorarea conținutului transferinei în sânge; c) se intensifică coagulabilitatea sângelui prin creşterea sintezei factorilor VII, VIII, IX şi X; d) favorizează litiaza biliază prin diminuarea conținutului de acid chenodezoxicolic şi diminuarea fluxului biliar; e) reduc toleranța la glucoză, provoacă dislipidemii prin majorarea nivelului colesterolului şi trigliceridelor.
Estrogenprogestativele bi- şi trifazice.	- anticoncepționalele bifazice conțin doze fixe de estrogeni şi doze variate de progestative (primele 10 comprimate au o doză fixă de estrogen şi o doză mai mică de progestativ, iar următoarele 11 comprimate o doză mai mare de progestativ la aceeaşi doză de estrogen); - contraceptivele trifazice conțin trei tipuri de comprimate cu doze egale sau aproape egale de estrogen şi doze variate de progestativ, fiecare administrându-se 5-10 zile în dependență de preparat. Prin aceste combinații se asigură o doză mai mică de hormoni şi un raport mai adecvat al estrogenilor şi progestativelor în timpul ciclului, inclusiv – doze mai mari în faza luteală.
Anticoncepționalele ce conțin exclusiv estrogeni	- conțin mai frecvent doze mari de etinilestradiol (2,5 mg/zi), dietilstilbestrol (50 mg/zi) sau estrogeni conjugați (30 mg/zi) care sunt administrate la timp scurt după actul sexual ; - efectul se datorează preponderent preîntâmpinării implantării ovulului fecundat prin exfolierea rapidă a endometrului; - eficacitatea este înaltă dacă administrarea se face în primele 3 zile de la contact pe o durată de 5 zile.
Anticoncepționalele ce conțin exclusiv progestative	- principalele progestative utilizate cu acest scop sunt: linestrenol, levonorgestrel, noretisteron în doze mici; - sunt o alternativă a anticoncepționalelor combinate când acestea sunt contraindicate (accidente tromboembolice, hipertensiune arterială, lactație, dereglări metabolice); - sunt administrate oral (minipils-ca anticoncepționale postcoitale), injectabil (formele retard pe termen scurt sau lung), implante subcutanate (asigură o eliberare constantă şi mică de progestativ pe o durată până la câțiva ani) sau implante intrauterine (eliberează lent progestativ).

ANTICONCEPȚIONALELE

Principiile de utilizare	*Contraindicațiile*	*Reacțiile adverse*
- sub controlul medicului; - e de dorit de a începe cu preparatul ce conține doze mici de estrogeni); - preparatele cu predominarea estrogenilor sunt indicate femeilor cu hirsutism şi acnee, iar cele cu progesteron - în sângerări majorate din timpul menstruației; - nu se recomandă la femei după 35 ani; - sunt relativ contraindicate femeilor cu hipertensiune arterială, prediabet şi diabet, obezitate.	**absolute**: - graviditatea; -tumori maligne estrogen dependente (glandele mamare, endometrul etc.); -boli tromboembolice; -maladii cardiovasculare; -sângerări uterine nediagnosticate; -afecțiuni hepatice grave; **relative**: - dereglări ale metabolismului lipidic; - diabetul zaharat; obezitate; - tumori benigne de sân şi uter; -litiaza biliară; -insuficiența renală; - insuficiența hepatică moderată; - la femei după 30 ani cu maladii cardiovasculare.	**componentul estrogenic:** - gastralgii, greață, vomă; - cefalee; - hipertensiune arterială (retenția Na^+, H_2O); - dereglări hepatice şi colestază, adenoame hepatice; - tromboflebite şi tromboembolii; - tensiunea sânilor, edeme, sângerări uterine; -alopecie, fotosensibilizare; - amenoree după medicație prelungită; **componentul progestativ:** - cefalee, greață, vomă; - sângerări menstruale; - tensiunea sânilor; - creştere ponderală; - depresie; - scăderea libidoului, acnee.

REMEDIILE CONTRACEPTIVE ORALE

Preparatul	*Estrogen*	*Doza, mg*	*Progestativ*	*Doza, mg*
MONOFAZICE				
Cilest	etinilestradiol	0,035	norgestimat	0,25
Demulen	etinilestradiol	35	etindiol diacetat	1
Diane-35	etinilestradiol	0,035	ciproteron acetat	2
Lo-Femenal	etinilestradiol	0,03	norgestrel	0,3
Marvelon	etinilestradiol	0,03	dezogestrel	0,15
Microgynon 21, 28	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Minisiston	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Minulet, Femoden	etinilestradiol	0,03	gestoden	0,075
Non-Ovlon	etinilestradiol	0,05	noretisteron	1
Norethin	etinilestradiol	35	noretindron	1
Norinyl	mestranol	50	noretisteron	1
Ovidon	etinilestradiol	0,05	levonorgestrel	0,25
Rigevidon	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Yermonil	etinilestradiol	0,04	linestrenol	2
BIFAZICE				
Anteovin	etinilestradiol	0,05 / 0,05	levonorgestrel	0,05 / 0,125
Neo-Eunormin	etinilestradiol	50 / 50	clormadinon	1 / 2
TRIFAZICE				
Tricvilar 21, 28; Trinordiol –21 Tri-Regol; Trisiston	etinilestradiol	0,03 / 0,04 / 0,03	levonorgestrel	0,05/0,075/0,125
Synphasic Trinovum	etinilestradiol etinilestradiol	0,35 / 0,35 / 0,35 0,035 / 0,035 / 0,035	noretisteron noretisteron	5 / 1 / 5 0,5 / 0,75 / 1

PREPARATELE VITAMINICE

Vitaminele sunt compuşi organici proveniţi din alimente sau sintetizaţi de către flora intestinală, care au rol de cofactori sau precursori de cofactori ale unor enzime specifice, esenţiale pentru metabolismul normal.

Necesarul de vitamine depinde de vârstă, activitatea fizică, valoarea metabolismului şi felul dietei. Uneori rația alimentară nu este suficientă, pentru anumite situații (gravide, copii, femei care alăptează ş.a.), fiind necesară suplimentarea vitaminelor sub formă de preparate polivitaminice.

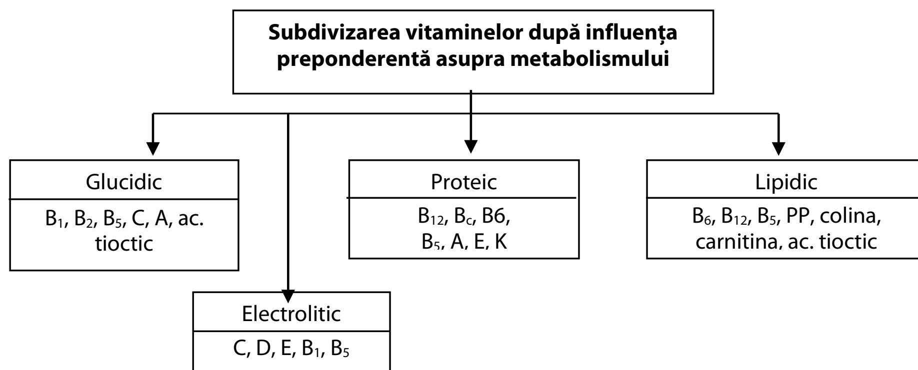
Vitaminoidele sunt factori biochimici fără funcţii enzimatice, incluşi în trecut printre vitamine.

CLASIFICAREA PREPARATELOR CU ACȚIUNE VITAMINICĂ DUPĂ SOLUBILITATE

Grupa	Vitaminele	Preparatele
I. Preparatele vitaminelor *A.Hidrosolubile*	Vitamina B_1	tiamină, fosfotiamină, cocarboxilază
	Vitamina B_2	riboflavină, flavinat
	Vitamina B_3 (PP)	acid nicotinic, nicotinamidă
	Vitamina B_5	acid pantotenic, pantotenat de calciu
	Vitamina B_6	piridoxină, piridoxalfosfat
	Vitamina B_{12}	cianocobalamină, oxicobalamină, cobabamid
	Vitamina B_C	acid folic
	Vitamina H	biotină
	Vitamina P	rutozid, cvercerutină, venoruton
	Vitamina C	acid ascorbic
B.Liposolubile	Vitamina A	retinol, retinol acetat, retinol palmitat, tretinoin, etretinat, izotretinoin
	Vitamina D	ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, dihidrotahisterol
	Vitamina K	fitomenadionă, menadionă, menadiol sodiu sulfat
	Vitamina E	tocoferol acetat
II. Preparatele vitaminoidelor	V itaminaB_4	colină
	Vitamina B_8	inozitol
	Vitamina B_{13}	acid orotic, orotat de potasiu
	Vitamina B_{15}	pangamat de calciu
	Vitamina N	acid tioctic, lipamidă
	Vitamina U	metilmetioninsulfoniu clorid
	Vitamina H_1	acid paraaminobenzoic
III. Preparatele vitaminice complexe 1. Preparate polivitaminice	**a) ce conţin preparate vitaminice hidrosolubile**	ascorutin, tetravit, vitergin, neuromultivit, votabex, covit, beviplex, ş.a.;
	b) ce conţin preparate vitaminice liposolubile	aevit, seven siz;
	c) ce conţin preparate vitaminice hidro- şi liposolubile	vitacutrol, revit, multitabs E, vitanova, hepavit, lecovit, ş.a.
2. Preparatele polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P)		beviplex, beroca Ca+Mg, picovit, multibionta cu Ca şi Mg, revitasport Mg, ş.a.
3. Preparatele polivitaminice cu microelemente		multitabs LJ şi LK, feniuls, triovit, vitrum laif, strestabs cu Fe, Zn, vitrum circus, vitrum superstres, ş.a;
4. Preparatele polivitaminice cu macro- şi mic-roelemente		biovital, vitrum, vitrum plus, duovit, materna, megavite, nova vita, nutrisan, oligovit, ol-amin, pregnavit, centrum, iunicap M,T, ş.a.

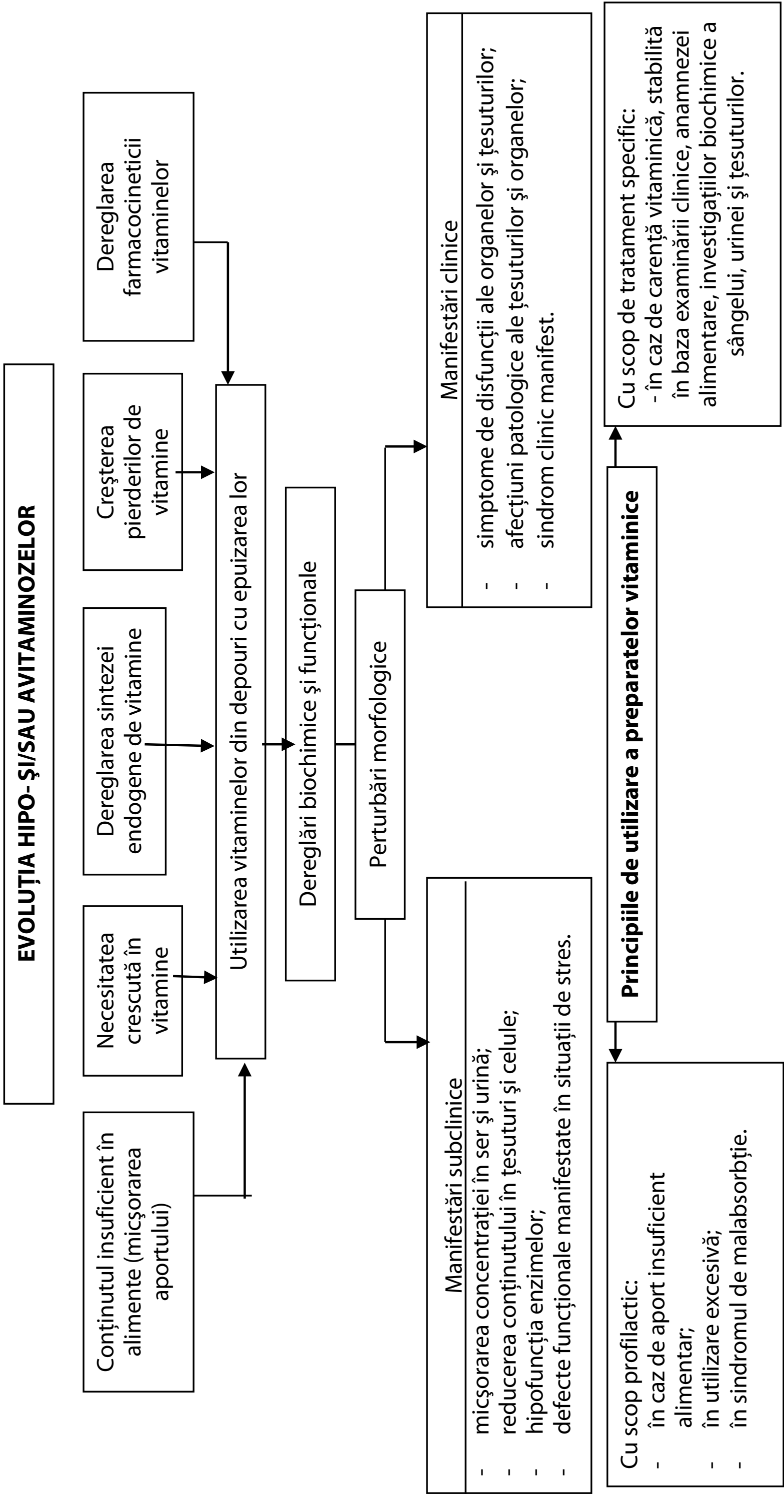
CLASIFICAREA VITAMINELOR
(după efectul profilactico-curativ)

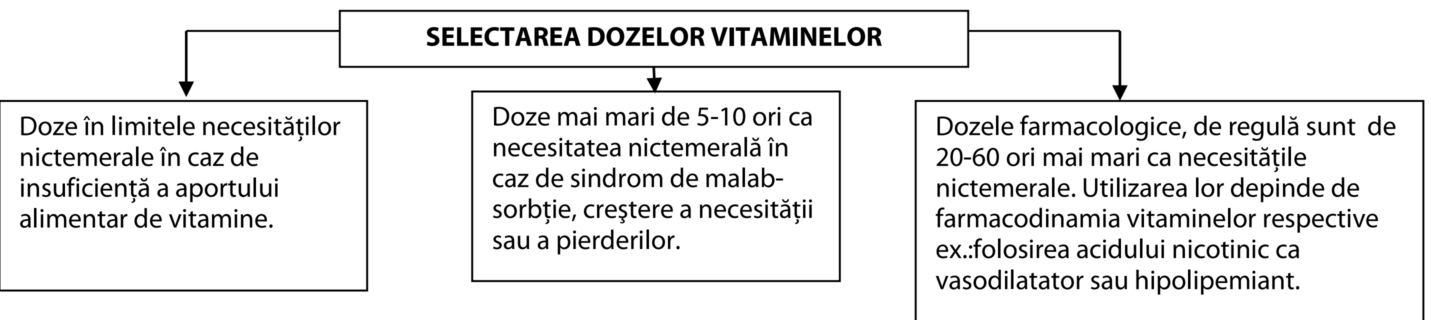
Nr.	Grupul după efectul profilactico-curativ	Vitaminele
1	Vitaminele ce influențează reactivitatea organismului – reglează starea funcțională a sistemului nervos central, metabolismului şi trofica țesuturilor.	B_1, B_2, PP, B_6, B_{12}, B_{15}, A, C.
2	Vitaminele ce protejează mucoasele şi țesuturile cutanate – reglează metabolismul şi trofica, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietățile protectoare a epiteliului.	B_2, B_3, PP, B_6, A, E, biotina (H).
3	Vitaminele cu acțiune antitoxică şi antiinfecțioasă-măresc rezistența organismului la infecții, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, detoxicația toxinelor, înlătură hipoxia.	Vitaminele grupului B, A, C.
4	Vitaminele ce influențează hemopoeza şi coagulabilitatea sângelui.	B_6, B_{12}, B_c, C, P, K, A, PP.
5	Vitaminele ce reglează văzul – adaptarea în întuneric, măresc acuitatea văzului, lărgesc câmpul culorilor.	A, C, E, B_2.
6	Vitaminele ce influențează metabolismul în țesutul osos şi dentar contribuie la formarea matricei proteice şi depozitarea Ca în oase şi țesuturile dure ale dinților.	C, D, E, B_1, B_5.



CAUZELE HIPO- ŞI AVITAMINOZELOR

Cauzele	
I. Micşorarea aportului de vitamine	- nivelul scăzut de trai al populației (A, B_1); - nou-născuții şi sugarii din primele săptămâni care se află la alimentare artificială (C, B_6); - la sugari cu reducerea conținutului vitaminelor în laptele matern (B_{12}, B_6, ac.folic.); - la copii cu dietă nebalansată cu predominarea hidrocarburilor, cu deficit sau surplus de proteine; - limitarea durabilă a dietei în urma anorexiei, grețurilor, vomei sau durerilor cauzate de administrarea hranei, dieta iatrogenă (nejustificată).
II. Necesitatea sporită la un aport obişnuit de vitamine (insuficiență relativă)	- graviditate şi lactație; - colită ulceroasă nespecifică, sprue; - febră durabilă; - stări urmate de scindarea excesivă a proteinelor; - tumorile.
III. Dereglarea sintezei vitaminelor endogene	- disbacterioză (antibioticoterapia); - nou-născuții prematuri (insuficiența sintezei Vit.K); - creşterea excesivă a bacteriilor în intestin (B_{12}).
IV. Dereglarea farmacocineticii vitaminelor.	A. Dereglarea absorbției: - gastrectomia (vit. B12); - rezecția intestinului subțire, maladiile pancreasului, căilor biliare ce se manifestă prin steatoree şi micşorarea absorbției vitaminelor liposolubile A, E, D, K; - enteropatiile, diareea cronică cu insuficiență preponderentă a vitaminelor hidrosolubile (B, C); - tratamentul cu preparate ce dereglează absorbția vitaminelor (de exemplu: uleiul de vazelină (A, D), anticoncepționalele orale, anticonvulsivantele (folaților); B. Dereglarea distribuției: - dereglarea transportului vitaminelor în caz de hipoproteinemie (A) în maladiile hepatice; C. Dereglarea sau insuficiența metabolismului: - factorii genetici – enzimopatii (vit B_{12}-anemii megaloblastice la copii); - insuficiența de vârstă a sistemelor enzimatice ce transformă vitaminele în metaboliți activi. Aceasta se poate întâlni la nou-născuții prematuri în primele luni de viață şi se mai agravează prin lipsa rezervelor de vitamine B_{12}, K, E, D, C, B_c în ficat; - insuficiența sistemelor enzimatice în caz de insuficiență renală gravă, ciroză biliară primară (vit.D), ciroză alcoolică (B); - deficitul funcției de sinteză a proteinelor în ficat (K); - interacțiunea cu unele medicamente ce dereglează metabolismul vitaminelor (anticoncepționalele orale a vit.B_6; metotrexatul, cloridina, alcoolul, trimetoprinul – a folaților; anticonvulsivantele – a vit.D). D. Accelerarea eliminării vitaminelor: - în diabet (a vitaminelor hidrosolubile); În caz de asigurare insuficientă cu vitamine organismul recurge la rezervele acestora. La epuizarea lor survin dereglări biochimice şi funcționale şi numai după aceasta pot apărea dereglări morfologice cu manifestări subclinice sau clinice. I. Insuficiența subclinică (stadiile): - micşorarea concentrației în plasmă şi urină; - micşorarea concentrației în țesuturi şi celule; - hipofuncția enzimelor; - defecte funcționale manifestate în stres; II. Manifestări clinice: - simptoame de disfuncții ale țesuturilor şi organelor; - afecțiuni patologice ale țesuturilor şi organelor; - sindrom clinic manifest.


EVOLUȚIA HIPO- ŞI/SAU AVITAMINOZELOR
Conținutul insuficient în alimente (micşorarea aportului)
Necesitatea crescută în vitamine
Dereglarea sintezei endogene de vitamine
Creşterea pierderilor de vitamine
Dereglarea farmacocineticii vitaminelor
Utilizarea vitaminelor din depouri cu epuizarea lor
Dereglări biochimice şi funcționale
Perturbări morfologice
Manifestări subclinice
- micşorarea concentrației în ser şi urină;
- reducerea conținutului în țesuturi şi celule;
- hipofuncția enzimelor;
- defecte funcționale manifestate în situații de stres.
Manifestări clinice
- simptome de disfuncții ale organelor şi țesuturilor;
- afecțiuni patologice ale țesuturilor şi organelor;
- sindrom clinic manifest.
Principiile de utilizare a preparatelor vitaminice
Cu scop profilactic:
- în caz de aport insuficient alimentar;
- în utilizare excesivă;
- în sindromul de malabsorbție.
Cu scop de tratament specific:
- în caz de carență vitaminică, stabilită în baza examinării clinice, anamnezei alimentare, investigațiilor biochimice a sângelui, urinei şi țesuturilor.



NECESARUL ZILNIC DE VITAMINE

Vârsta		B_1 (mg)	B_2 (mg)	B_6 (mg)	B_{12} (mg)	B_c (mg)	PP (mg)	C (mg)	A (mg)	E (mg)	D (UI)
Până la o lună		0,3	0,4	0,4	0,3	40	4	30	400	5	400
1-3 luni		0,3	0,4	0,4	0,3	40	5	30	400	5	400
4-6 luni		0,4	0,5	0,5	0,4	40	6	35	400	5	400
7-12 luni		0,5	0,6	0,6	0,5	60	7	40	400	6	400
1-3 luni		0,8	0,9	0,9	1	100	10	45	450	7	400
4-6 ani		1	1,3	1,3	1,5	200	12	50	500	10	100
7-10 ani		1,4	1,6	1,6	2	200	15	60	700	10	100
11-13 ani, băieți		1,6	1,9	1,9	3	200	18	70	1000	12	100
11-13 ani, fetițe		1,5	1,7	1,7	3	200	16	60	1000	10	100
14-17 ani	băieți	1,7	2	2	3	200	19	75	1000	15	100
	fetițe	1,6	1,8	1,8	3	200	17	65	1000	12	100
Gravide		1,7	2	2	4	600	19	75	1250	15	500
Femeile ce alăptează		1,9	2,2	2,2	4	600	21	80	1500	15	500
Adulți		1-1,4	1,5-1,7	1,75-2	1,5-2	50-200	15-20	30-75	750	10-30	100-200

FARMACOCINETICA VITAMINELOR

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
	Acidul ascorbic
Absorbția	- cantități mici se pot absorbi pasiv din cavitatea bucală; - se absoarbe activ, preponderent din intestinul subțire (la o concentrație adecvată, normală şi nu excesivă de glucoză); - absorbția este proporțională cu doza (până la 200 mg-circa 70%), iar la creşterea ei - 50% sau chiar 20%); - patologiile tubului digestiv ca diareea, constipația, lamblioza, helmintiazele, ulcerul peptic dereglează absorbția; - se determină în sânge peste 30 min., iar conc. maximă – peste 4 ore.
Distribuția	- se consideră că pentru difuziunea în țesuturi este necesară transformarea acidului ascorbic în dihidroascorbic, care se transportă pasiv; - concentrații superioare celor din ser se găsesc în leucocite şi trombocite; - se acumulează selectiv în neurohipofiză, suprarenale, apoi în ordine descrescândă în epiteliul globilor oculari > ficat > creier > splină > pancreas > rinichi > cord > plămâni > muşchii scheletici > testicule > glanda tiroidă; - în țesuturi, după penetrare, din nou se transformă în acid ascorbic, dar în acestea se pot depista 3 forme: acid ascorbic, acid dihidroascorbic, ascorbigen (25%). Ultimul este o formă cuplată a acidului ascorbic ce nu se utilizează; - se consideră că acidul ascorbic se află intracelular cuplat cu mitocondriile şi aparatul Goldji; - la copiii până la 11 ani, de regulă, conținutul în organe e mai mare ca la adulți.
Metabolizarea	- se metabolizează parțial preponderent în ficat, unde se formează acid dezoxiascorbic şi dichetogulonic; - la utilizarea de doze mari, acidul ascorbic se transformă în acid oxalacetic; - se consideră că se catabolizează circa 2,2-4,1% din cantitatea totală din organism (1,5 g); - alcoolul şi fumatul accelerează metabolismul acidului ascorbic în metaboliți inactivi ce duce la micşorarea rezervelor.
Eliminarea	- metaboliții se elimină prin urină; - parțial se elimină sub formă neschimbată, care creşte considerabil la utilizarea de doze mari (când nivelul depăşeşte 1,4 mg/100 ml), menținându-se şi după suspendare încă câteva zile; - la utilizarea de doze mari creşte eliminarea şi a acidului oxalacetic; - la bolnavii cu insuficiență renală administrarea de doze peste 100 mg/zi duce la creşterea concentrației în ser şi urină a acidului oxalacetic; - acidul ascorbic parțial se elimină şi prin lapte. - $T_{0,5}$-12,8-29,5 zile.
	Tiamina (B_1)
Absorbția	- se absoarbe activ la nivelul intestinului subțire, circa 2-5 mg în 24 ore, maxim- 8-15 mg, din care considerente nu sunt raționale dozele mari peroral; - dereglările structurale şi funcționale ale tubului digestiv (inflamație, ulcer, gastrite hipoacide etc.) micşorează absorbția tiaminei; - infecțiile cronice, nefrita cronică de asemenea micşorează absorbția; - peste 15 min., se determină în sânge, iar peste 30 min. în organe; - după injectarea i/m se absoarbe rapid şi complet.
Distribuția	- se distribuie rapid în organe unde formează rezerve neînsemnate; - cantități mai mari se acumulează în creier, ficat, miocard, rinichi, splină, suprarenale,
Metabolizarea	- în țesuturi, preponderent în ficat se transformă în metaboliți activi (mono-; di- şi tri- fosfați); - difosfatul intră în componența mai multor cofactori, inclusiv cocorboxilazei. Pentru aceasta este necesară o asigurare adecvată cu oxigen; - zilnic se metabolizează circa 1 mg tiamină.

1	2
Eliminarea	- după metabolizarea în ficat, se elimină sub formă de pirimidină (şi încă 9 metaboliţi) numai după acoperirea depourilor); - la doze mari sau după acumularea rezervelor, se poate elimina sub formă neschimbată; - eliminarea sub formă neschimbată creşte considerabil la administrarea i/v; - $T_{0,5}$=9-18 zile.
Riboflavina (B_2)	
Absorbţia	- absorbţie este activă şi rapidă a riboflavinei pure şi nucleotidelor ei; - pentru absorbţie este necesar de a elibera tiamina din produsele alimentare. Achilia, gastritele, enteritele micşorează biodisponibilitatea; - la copii absorbţia este mai lentă.
Distribuţia	- distribuţia este neuniformă, cu concentraţii mai superioare în miocard, ficat, rinichi; - rezervele în organism sunt mici.
Metabolizarea	- metabolizarea cu transformare în formele active (fosfaţi) are loc în peretele intestinal, ficat şi eritrocite, unde se formează riboflavin-5-monofosfat, apoi flavinadenindinucleotid.
Eliminarea	- circa 9% se elimină prin urină sub formă neschimbată, cealaltă parte se reabsoarbe; - la doze mari eliminarea prin urină creşte şi aceasta capătă culoare galbenă; - eliminarea creşte în tirotoxicoză; - la copii excreţia se amplifică în tratamentul hiperbilirubinemiilor.
Acidul nicotinic, nicotinamida (PP sau B_3)	
Absorbţia	- absorbţia activă, preponderent la nivelul pilorusului, duodenului, în rest - limitată; - achilia, enteritele, colitele, ulcerul, lamblioza, ascaridoza dereglează absorbţia; - se absoarbe rapid şi la administrarea parenterală.
Distribuţia	- se distribuie uniform, cu concentraţii mai mari în ficat, apoi creier, miocard, rinichi, muşchi şi eritrocite.
Metabolizarea	- în ficat se pot forma un şir de produse active consecutive: acidul nicotinic → amida ac.nicotinic → nicotinamidmononucleotid → nicotinamiddinucleotid (NAD) → nicotinamiddinucleotid fosfat (NADP); - NAD şi NADP se pot transforma reciproc unul în altul sau în amida acidului nicotinic; - inactivarea are loc preponderent prin metilarea nicotinamidei în metil nicotinamid, precum şi în metil-piridoncarboxamid; - mai puţin se poate supune conjugării.
Eliminarea	- preponderent prin urină sub formă de metaboliţi; - se poate elimina şi sub formă de acid nicotinic şi nicotinuric, preponderent la utilizarea dozelor excesive.
Piridoxina (B_6)	
Absorbţia	- pentru absorbţia vitaminei B_6 din produsele alimentare e necesară eliberarea ei din starea cuplată în formele active (piridoxină, piridoxal, piridoxamină) sub influenţa sucurilor digestive; - piridoxina sub formă de medicament şi cea sintetizată de microflora intestinală se absoarbe uşor.
Distribuţia	- conţinutul piridoxinei şi derivaţilor ei în sânge este mic, dintre care o jumătate în ser, iar cealaltă în elementele figurate ale sângelui; - difuzia este proporţională, depourile principale sunt ficatul şi miocardul; - conţinutul mare în rinichi se datorează eliminării preponderente prin urină; - în ţesuturi piridoxina se fosforilează în piridoxal fosfat.
Metabolizarea	- în ficat şi alte ţesuturi, sub influenţa piridoxalkinazei, piridoxina se transformă în forma activă – piridoxal fosfat; - piridoxalul se supune ulterior metabolizării cu formarea de acid 4-piridoxalic şi 5-fosfopiridoxalic.

1	2
Eliminarea	- produsele finale ale metabolizării se elimină prin urină; - în urină se mai depistează, de asemenea, şi piridoxină, piridoxal, piridoxamină.
	Cianocobalamina (B_{12})
Absorbția	- absorbția este activă la utilizarea sau ingerarea microdozelor de vitamina B_{12} (cele ce se conțin de regulă în alimente). Acest mecanism asigură absorbția a circa 90% din vitamina administrată intern. Pentru acest proces este nevoie de o glicoproteină produsă de celulele parietale a mucoasei (factorul Kastl) ce contribuie la transportul cianocobalaminei la absorbția în intestinul subțire şi parțial în cel gros. Complexul format interacționează cu receptorii membranei în prezența calciului cu transportarea vitaminei în celule; - stările patologice (structurale şi funcționale) însoțite de insuficiența factorului Kastl (pancreatită cronică etc.) reduc absorbția; - absorbția, chiar şi în prezența factorului Kastl, nu este proporțională cu doza (până la 5 μg se asimilează complet, după care absorbția se reduce); - mecanismul pasiv poate interveni când se folosesc doze mari (mg), dar aceasta acoperă doar 1,5% din necesar; - după administrarea în doze fiziologice – concentrația maximă peste 8-12 ore; - la injectarea i/m se absoarbe rapid, cu concentrația maximă peste o oră.
Distribuția	- circa 95% din vitamina B_{12} ajunge în sânge; - 93% se cuplează cu transcobalamina I şi II, iar 7% este în formă liberă; - forma cuplată se transportă în țesuturi; - depozitarea are loc preponderent în ficat (1g ficat-0,7μg B_{12}) - rezervele se micşorează în maladiile ficatului; - rezervele, în condiții fiziologice, sunt atât de mari încât asigură necesitățile organismului timp de 2-3 ani; - cantități mari se depozitează de asemenea în splină şi rinichi, mai puțin în muşchi; - penetrează bariera placentară cu o concentrație în vena ombilicală mai mare ca la mamă.
Metabolizarea	- metabolizarea este destul de lentă. $T_{0,5} \approx$ 12 luni; - în ficat cianocobalamina se transformă în oxicobalamină $\rightarrow$ dezoxidiadenozilcobalamină $\rightarrow$ cobamidă.
Eliminarea	- eliminarea depinde de calea de administrare. La utilizarea perorală o parte considerabilă se determină în scaun şi doar 1-2% în urină. După injectarea i/m - circa 6-7%- în scaun şi peste 50% în urină sub formă de cianocobalamină; - eliminarea renală depinde de doză: 50 μg-80-95% se reține în organism, iar din 100-1000 μg, timp de 48 ore se elimină prin urină circa 50-98% din doză; - aproximativ 0,2-0,3% (3-7 μg) se secretă prin bilă în intestin de unde se reabsoarbe, participând la ciclul enterohepatic; - oxicobalamina se elimină mai lent ca cianocobalamina.
	Acidul folic (B_c)
Absorbția	- acidul folic sintetic se absoarbe rapid din tubul digestiv; - acidul folic alimentar, conjugat cu reziduri de acid glutamic, este necesar se fie hidrolizat de enzimele produse de mucoasa intestinală; - dozele fiziologice (1mg) se absorb printr-un mecanism activ în duoden şi partea proximală a intestinului subțire; - în doze mari, se poate absorbi prin difuziune pasivă; - acidul folic alimentar se absoarbe mai bine din produsele de ficat, ouă (gălbenuş) şi mai slab din alte produse; - prelucrarea fierbinte a produselor duce la micşorarea cu 50-95% a conținutului acidului folic; - afecțiunile intestinale, precum şi unele medicamente (anticoncepționalele orale) diminuează absorbția.

1	2
Distribuția	- se determină în ser peste 30 min. după administrarea internă; - din sânge, destul de rapid se distribuie printr-un mecanism transportor special în țesuturi; - acidul folic în sânge se conține preponderent în eritrocite (87%); - rezervele în organism constituie 5-10 mg. dintre care 1/3-2/3 în ficat; - folații, selectiv se acumulează în lichidul cefalorahidian; - rezervele sunt suficiente pentru a preveni un deficit de acid folic cu instalarea anemiilor circa 1-5 luni.
Metabolizarea	- metabolizarea şi biotransformarea în țesuturi nu sunt cunoscute.
Eliminarea	- folații apar în urină peste 6 ore după administrarea internă şi se elimină complet timp de 24 ore; - se elimină sub formă neschimbată sau metaboliți (N-metiltetrahidrofolat), precum şi prin scaun (2% timp de 3 ore, apoi 0,5% pe oră); - la doze mai mari circulă mai mult, trece mai lent în țesuturi, iar prin urină se elimină circa 20-30% în 2 ore, apoi 5-10% pe oră.
Retinolul (vit.A)	
Absorbția	- retinolul se absoarbe rapid din tubul digestiv; - carotinoidele din produsele vegetale se absorb mai lent şi necesită prezența bilei şi lipidelor absorbabile; - în peretele intestinal carotinoidele se transformă sub influența carotinazei în retinol; - absorbția retinolului palmitat se micşorează la diminuarea activității lipazei pancreatice, obturația căilor biliare şi maladiile hepatice; - biodisponibilitatea vitaminei A≈12%.
Distribuția	- concentrația maximă după administrarea internă a retinolului se atinge peste 4 ore; - retinolul se transportă în stare cuplată cu globulinele sau albuminele specifice ce îl protejează de filtrarea în rinichi. În caz de hipoproteinemie se reduce transportul retinolului din intestin şi cresc pierderile prin urină; - o parte din carotină poate penetra în sânge şi se depozita în ficat cu ieşirea ulterioară → carotinemie cu colorarea în galben a pielii; - permeabilitatea placentei în ultimul trimestru este reglată de un mecanism special, posibil al fătului; - partea secretată în intestin participă la circulația enterohepatică.
Metabolizarea	- retinolul se metabolizează în țesuturi în CO_2 şi acizi graşi, precum şi în metaboliți hidrosolubili; - carotinoidele, sub influența carotinazei, în peretele intestinal se transformă în retinol. Acest proces este redus în primele luni de viață la sugari din cauza activității reduse a enzimei respective.
Eliminarea	- în normă, vitamina A în urină nu se depistează; - se poate elimina retinolul prin urină în caz de hipoproteinemie; - eliminarea este lentă – circa 34% timp de 21 zile, respectiv există posibilitatea de cumulare; - o parte se poate elimina prin intestin.
Calciferolul Colecalciferolul (vit.D)	
Absorbția	- adsorbția vitaminei D are loc în segmentul inițial al intestinului subțire în prezența acizilor biliari; - biodisponibilitatea este mai superioară pentru colecalciferol; - uleiurile minerale diminuează absorbția vitaminei D din produsele alimentare; - absorbția este diminuată la hepatici, la bolnavii cu obstrucție biliară, steatoree, sindromul de malabsorbție; - biodisponibilitatea 60-90%; - asimilarea vitaminei D_2-sintetice nu depinde de prezența bilei şi grăsimilor în intestin.

1	2
Distribuția	- după absorbție este transportat în ficat, fiind inclus în chilomicroni; - calciferolii şi metaboliții activi 25-hidroxi circulă în sânge sub formă cuplată cu o alfa-globulină specifică, gama-globulină sau albuminele; - se depozitează în țesutul adipos şi ficat; - malabsorbția intestinală întrerupe circulația enterohepatică a derivaților hidroxilați; - vitamina D_2 şi calcitriolul slab penetrează prin placentă, calcediolul – bine, concentrația constituie la făt - 100%.
Metabolizarea	- în piele, ficat şi rinichi; - în piele, sub influența razelor ultraviolete, se formează vitamina D_3 (colecalciferol); - în ficat, sub influența hidroxilazei microzomiale, se transformă în 25-hidroxi-calciferol sau calcifedid şi 25-hidroxi-ergocalciferol; - în rinichi, derivații 25 hidroxilați se transformă în compuşi 24, 25- hidroxilați cu activitate similară şi 1,25-hidroxilați, dintre care 1,25-dihidroxi-calecalciferolul (calcitriolul) are o potență de 100-1000 ori mai mare; - formarea compuşilor hidroxilați în ficat este reglată de un mecanism feed back negativ, ce evită acumularea de cantități mari de produşi activi; - metabolismul la nivelul rinichilor este reglat de vitamina D, calciu şi fosfor-deficitul lor stimulează formarea metaboliților activi, pe când parathormonul, prolactina şi estrogenii diminuează acest proces; - preparatele sintetice nu necesită activare în organism, moment împortant în insuficiența hepatică şi/sau renală.
Eliminarea	- se elimină preponderent prin bilă; - $T_{0,5}$≈19 zile (18-31 zile), iar la preparatele sintetice $T_{0,5}$-10-12 ore.
Vitamina E alfa-tocoferol	
Absorbția	- se absoarbe în segmentele superioare ale intestinului subțire şi nimereşte în circuitul sanguin prin limfă; - absorbția este activă, cu participarea bilei şi grăsimilor; - preparatele vitaminei E, sub formă de eteri cu acidul acetic, după ce se absorb se hidrolizează în intestin sau în țesuturi (după administrarea i/m).
Distribuția	- Inițial, circulă în sânge în componența chilomicronilor, apoi – lipoproteinelor cu densitate foarte mică; - alfa-tocoferolul penetrează în toate țesuturile şi se include în membranele celulare; - cantități superioare se concentrează în țesutul adipos, ficat, muşchi, retină; - permeabilitatea barierei placentare pentru alfa-tocoferol este mică.
Metabolizarea	- se supune biotransformării într-un şir de metaboliți cu structură chinonică, unii din ei având acțiune vitaminică; - se formează de asemenea metaboliți hidrosolubili glucuronoconjugați (acidul tocoferonic).
Eliminarea	- excreția- preponderent prin bilă, după ce se supune circulației enterohepatice; - metaboliții hidrosolubili glucuronoconjugați se elimină prin urină; - se elimină lent, îndeosebi la nou-născuți şi cei prematuri, cu posibilitatea cumulării.
Vitamina K Fitomenadiona (K_1) Menachinona (K_2) Menadiona (K_3)	
Absorbția	- fitomenadionele se absorb în porțiunea proximală; - menachinonele – în porțiunea distală a intestinului subțire, în prezența bilei, preponderent pe cale limfatică; - menadiona hidrosolubilă se absoarbe lent şi nu necesită prezența bilei, - absorbția vitaminelor K liposolubile se reduce în insuficiența bilei, diaree cronică.
Distribuția	- fitomenadiona se determină în ser deja peste 30 min. cu o concentrație maximă între 2-8 ore; - menadiona hidrosolubilă realizează concentrații eficace mai lent şi efectul survine mai târziu (24 ore); - se concentrează în ficat, unde realizează un depo (doar pentru câteva săptămâni); - după suspendare, preparatele sintetice se determină timp de 3-5 zile în ser.

1	2
Metabolizarea	- menadiona hidrosolubilă (K_3) în ficat trebuie să se transforme în K_1 şi K_2 din care cauză efectul este mai lent (peste 24 ore); - metabolizarea se face rapid în ficat cu formarea de metaboliți glucuronoconjugați; - preparatele slab penetrează prin placentă, dar bine prin epiteliul glandelor mamare.
Eliminarea	- eliminarea prin urină şi bilă a metaboliților polari

FARMACODINAMIA ACIDULUI ASCORBIC

Parametrii	***Caracterizarea***
Efectele	Efectele de bază ale acidului ascorbic sunt legate de participarea la reacțiile de oxidoreducere. Ultimele se realizează datorită oxidării acidului ascorbic în acid dehidroascorbic. Acest proces e reversibil şi e însoțit de transportul de hidrogen, adică de electroni şi protoni. Acidul ascorbic participă la formarea substanței de bază a țesutului conjunctiv (ce include mucopolizaharidele – acizii hialuronic şi condroitinsulfuric) şi la sinteza colagenului. În insuficiența lor apar porozitatea şi fragilitatea vaselor sanguine, diminuarea proceselor de regenerare. E stabilită participarea acidului ascorbic în sinteza corticosteroizilor, metabolismul tirozinei, la transformarea acidului folic în forma lui activă – acidul tetrahidrofolic, activarea unor enzime. Acidul ascorbic şi acidul dehidroascorbic formează un sistem redox, intervenind într-o serie de reacții de oxidare şi în alte procese metabolice. Acidul ascorbic transferă electroni la enzime, a căror activitate necesită ioni metalici în formă redusă. Consecutiv, sunt accelerate procesele de hidroxilare de mare importanță pentru organism: hidroxilarea prolinei (hidroxi-prolina este un constituent principal al colagenului, căruia îi asigură stabilitatea), formarea carnitinei (aminoacid indispensabil pentru transportul acizilor graşi din citosol în mitocondrii), transformarea dopaminei în noradrenalină şi a triptofanului în hidroxitriptofan şi altele.
Hipovitami-noza	Carența acidului ascorbic duce la hipovitaminoză, iar în cazuri grave la avitaminoză (scorbut). Scorbutul se manifestă prin surmenaj, uscăciunea pielii, erupții hemoragice cutanate (de obicei perifoliculare), gingivită cu hemoragii gingivale, clătinarea şi căderea dinților, hematome musculare, dureri în membre, dereglări din patrea organelor interne (enterocolite hemoragice, pleurită, hipotonie, leziuni cardiace şi hepatice etc.). Scade rezistența organismului la infecții, deoarece posibil suferă şi imunitatea organismului.
Indicațiile	Acidul ascorbic e utilizat pentru profilaxia şi tratamentul hipo- şi avitaminozei C, în hemoragii, infecții, intoxicații cu substanțe chimice, ateroscleroză, boala actinică pentru stimularea proceselor de regenerare cu evoluție trenantă, în eforturi mari şi multe alte stări. Preparatul se administrează enteral şi parenteral. În hipovitaminoza C – scorbut; methemoglobinemie – câte 150 mg/zi sau mai mult; pentru accelerarea vindecării unor plăgi, mai ales a ulcerațiilor de decubit. Poate fi asociat preparatelor de fier pentru a le favoriza absorbția. Acțiunea de stimulare a procesului imun şi beneficiile terapeutice obținute prin doze mari de vitamină C (1 g/zi sau mai mult) în unele infecții respiratorii superioare sunt discutabile.
Vitamina P	Acțiunea de bază a vitaminei P constă în micşorarea permeabilității şi fragilității capilarelor. Participă împreună cu acidul ascorbic la procesele de oxidoreducere. Carența vitaminei P se manifestă prin scăderea rezistenței capilarelor şi e înlăturată prin administrarea preparatelor ce posedă activitate P-vitaminică. În această calitate se folosesc rutina (3-rutozidă a cvercetinei, obținută din masa verde de hrişcă), cvercetina, vitamina P din frunzele de ceai (conține catechine), vitamina P din citrice şi alte plante. Preparatele cu activitate P-vitaminică sunt utilizate (e rațional de asociat cu acidul ascorbic) în stările patologice, însoțite de permeabilitatea crescută a vaselor sanguine (diateză hemoragică, capilaro-toxicoză). Se administrează enteral.

FARMACODINAMIA VITAMINEI B_1

Parametrii	*Caracterizarea vitaminei B_1*
Efctele	Metaboliţii activi (mono-; di- şi tri- fosfaţi) intervin în numeroase reacţii biochimice importante pentru metabolismul glucidic: - decarboxilarea oxidativă a piruvatului şi alfacetoglutaratului; - utilizarea pentozei în ciclul pentozofosfaților; - intervin în procesul de conducere axonală (implicație în funcţia canalelor sodiului).
Indicațiile şi regimul de dozare	- carența vitaminică (hipo- sau avitaminoze); - nevrite, nevralgii, pareze, radiculite; - unele boli de piele; - diferite stări patologice ale tractului gastrointestinal, ale sistemului cardiovascular etc. Tiamina clorhidrat se administrează oral sau parenteral: - tratamentul curativ al stărilor de avitaminoză se începe cu 25-50 mg zilnic (fracţionat), pe cale orală, timp de două săptămâni, continuând apoi cu 10 mg/zi. La nevoie, pentru tratamentul de atac se folosesc injectii intramusculare sau, în formele grave de beri-beri- injecții intravenoase cu aceleaşi doze; - la alcoolici, în stare gravă se injectează zilnic 50-100 mg.; - tratamentul vitaminic trebuie început înaintea administrării de glucoză, altfel pot apărea stări acute de avitaminoză.
Hipovitami-noza	Sindroamele clinice caracteristice carenței de vitamină B1 (beri-beri) pot apărea în cazul alcoolismului cronic şi se manifestă prin: - polinevrite periferice degenerative şi atrofie musculară (beri-beri uscat); - edeme şi cardiomegalie (beri-beri umed); - fenomene de encefalopatie (sindroame Wernicke şi Korsakoff) - pierderea progresivă a memoriei, deficit de învățare ş.a. Ameliorarea stării clinice se produce la 24-48 ore de la injecția unei doze terapeutice de tiamină. Tulburările cardiace răspund la tratament mai rapid, iar polinevrita cedează mai lent, leziunile nervoase fiind uneori ireversibile.

FARMACODINAMIA VITAMINEI B2

Parametrii	*Caracterizarea vitaminei B_2*
Efectele	În organism este transformată în riboflavinfosfat sau flavinmononucleotid (FMN)- apoi în flavinadenindinucleotid (FAD)- forme active biologic, cu funcții de coenzime ale flavoproteinelor, importante pentru procesele de oxido - reducere în componența oxidazelor şi dehidrogenazelor. Grupa de enzime, în componenţa cărora intră riboflavina, de obicei se numeşte flavoenzime.
Hipovitami-noza	În carența riboflavinei se dezvoltă: stomatită angulară (cheiloză), se formează cripte la colţul gurii şi pe buze; Se distinge de asemenea glosită (papilele limbii sunt netede, culoarea limbii e purpurie cu nuanță albăstrie); lezarea pielii lângă nas şi pavilionul urechii; E tipică keratita vasculară (dilatarea vaselor sanguine ale conjunctivei în jurul corneei); Apare fotofobia, lacrimația; În unele cazuri se observă dereglarea vederii crepusculare (hemeralopia); În deficitul riboflavinei deseori apare anemia.
Indicațiile şi regimul de dozare	Riboflavina se utilizează în: - hipo- sau avitaminoza B_2 (araboflavinoză) - keratite, conjunctivite, irite, în unele boli infecţioase şi de piele; - în boala actinică etc. Se utilizează intern şi topic. Parenteral se foloseşte riboflavina mononucleotid. Se administrează vitamina sub formă de pirofosfat, obişnuit oral, 5-10 mg zilnic. La nevoie câte 40-50 mg/zi, în injecții intramusculare sau intravenoase

FARMACODINAMIA VITAMINEI B_6

Parametrii	***Caracterizarea vitaminei B_6***
Efectele	Piridoxina, piridoxalul şi piridoxamina → piridoxalfosfatul – forma coenzimatică activă (în care se transformă piridoxina, piridoxalul şi piridoxamina, în afară de aceasta, se formează şi piridoxaminfosfatul. Piridoxalfosfatul participă la foarte multe procese ale metabolismului azotat: transaminarea, dezaminarea, decarboxilarea aminoacizilor, transformările triptofanului, tioaminoacizilor şi hidroxiaminoacizilor etc. Deficitul vitaminic la om este rar. El poate să apară la copii (se manifestă prin convulsii, dermatită). Trebuie de avut în vedere că, o cauză a carenței vitaminei B_6 poate fi tratamentul îndelungat cu chimioterapice antituberculoase din grupa hidrazidelor acidului izonicotinic (izoniazida etc.), care oprimă sinteza piridoxalfosfatului. Dacă în acest caz, de exemplu, se dezvoltă nevrite periferice, ele sunt combătute cu ajutorul piridoxinei. Din tubul digestiv vitamina B_6 se absoarbe bine. În organism se supune unor transformări chimice. Metaboliții ei se elimină prin rinichi.
Indicațiile şi regimul de dozare	Carența vitaminei B_6, provocată artificial printr-o dietă specială şi cu antagoniştii vitaminei B_6, e însoțită de apariția unei dermatite seboreice pe față, glosită, stomatită, convulsii. După administrarea piridoxinei aceste fenomene dispar. Pentru terapeutică e disponibilă piridoxina clorhidrat. Ea e utilizată în carența vitaminei B_6 pe fondalul administrării hidrazidelor acidului izonicotinic, antibioticelor, în eforturi fizice mari, în toxicoza gravidelor. Preparatul e indicat de asemenea în tratamentul parkinsonismului, nevritelor, radiculitelor, bolii actinice, hepatitelor de gravitate uşoară sau medie, unui şir de boli de piele. Ea se administrează oral şi parenteral. Preparatul se suportă bine. Rareori apar reacții alergice. Unele medicamente (cicloserina, penicilamina, contraceptivele) administrate timp îndelungat, antagonizează vitamina B6, provocând simptoame de hipovitaminoză. Piridoxina clorhidrat, se administrează oral, intramuscular sau intravenos. Dozele terapeutice obişnuite sunt cuprinse între 10 şi 50 mg/zi, dar în anemiile prin deficit de vitamina B6, sunt necesare doze mari de 200-500 mg/zi, intramuscular sau intravenos.
Hipovitami-noza	Deficitul vitaminic la om este rar. Principalele simptoame sunt: dermatită seboreică, convulsii (mai ales la sugari, din cauza diminuării cantității de GABA în creier), anemie (prin deficit de acid beta-aminolevulinic, precursor al porfirinelor). Există deficite genetice, caracterizate printr-o afinitate scăzută a unor enzime față de piridoxal fosfat, ceea ce face ca aportul alimentar de vitamină B6 sâ fie insuficient. Se manifestă prin sindroame de deficit vitaminic: cistationurie (însoțită de tulburări mintale), anemie hipocromă macrocitară cu hipersideremie şi hemosideroză, convulsii generalizate la sugari.

FARMACODINAMIA VITAMINEI B_{12}

Parametrii	*Caracterizarea vitaminei B_{12}*
Efectele	Funcția de bază a coenzimelor active ale vitaminei B_{12} (coenzimei B_{12} şi a metilcobalaminei) este transportul grupelor metilice labile (procesul de transmetilare) a hidrogenului. Aceste procese favorizează metabolismul proteinelor şi acizilor nucleici (condiționată de participarea la sinteza metioninei, acetatului, dezoxiribonucleotidelor etc.). Vitamina B_{12} e necesară în procesele de hemopoieză, la formarea celulelor epiteliale, în funcționarea sistemului nervos (datorită participării la sinteza mielinei), la creştere şi în procesele de regenerare. În urma metabolismului, vitamina B_{12} este convertită în două forme active – cofactori: metilcobalamina şi adenozilcobalamina. Metilcobalamina participă în metabolismul tioaminoacizilor şi anume: in sinteza metioninei din homocisteină, reacție metabolică care are ca rezultat sinteza purinelor şi pirimidinelor (nucleotidelor) din compoziția ADN – ului. Adenozilcobalamina intervine în transformarea metil – malonil - Co A în succinil - Co A. În deficitul vitaminei B_{12} această conversie nu are loc, ca rezultat se acumulează precursorii succinil - Co A, ceea ce determină sinteza unor derivați lipidici (acizi graşi) anormali care ulterior sunt transportați în membrana celulară. Se consideră, că manifestările neurologice ale avitaminozei B_{12} sunt determinate de încorporarea în membranele neuronale a acestor acizi graşi nefuncționali. Cobalamina are acțiune neurotropă: participă în procesele fiziologice esențiale pentru integritatea fibrelor mielinice. În măduva hematopoetică intervine ca factor principal în maturarea eritrocitelor. Lipsa vitaminei determină modificări hematologice tipice (macrocitoză, poikilocitoză ş.a.) şi a măduvei hematopoetice (eritroblaştii se distrug înainte de eliberarea lor în circuitul sangvin ş.a.). În deficit sever şi prelungit apare pancitopenia şi anemia pernicioasă, megaloblastică Biermer. Vitamina B_{12} contribuie la troficitatea mucoasei tractului digestiv. Lipsa ei provoacă gastrită atrofică, hipotrofia epiteliului intestinal ş.a.
Hipovitami-noza	În carența cianocobalaminei (legată, de obicei, de patologia stomacului şi a intestinului subțire, ce dereglează absorbția cianocobalaminei[1]) se dezvoltă anemia megaloblastică (anemia pernicioasă sau malignă, anemia Addison-Biermer). În acest caz se afectează şi tubul digestiv (limbă de culoare roşie aprinsă, netedă, hipersensibilă la excitanții chimici, se observă atrofia mucoasei gastrice, achilie) şi sistemul nervos (parestezie, senzații dureroase, ataxie). Deficitul cobalaminei poate produce leziuni nervoase ireversibile: demielinizare progresivă, moarte neuronală ş.a., cu consecințe de parestezii, tulburări de statică, pierderi de memorie ş.a.
Indicațiile şi regimul de dozare	În anemie megaloblastică confirmată, împreună cu acid folic. Se recomandă 100 µg/zi intramuscular, timp de o săptămână, apoi aceiaşi doză, de 2ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Tratamentul de întreţinere se efectuează pe tot parcursul vieții cu 0,1mg (100 µg) intramuscular o dată în lună, sau cu 1mg (1000 µg) o dată la 2 luni. Tratamentul produce ameliorarea rapidă a modificărilor hematologice; schimbările neurologice recente se ameliorează, iar leziunile vechi sunt ireversibile. Vitamina B_{12} nu influenţează lipsa factorului Kastl, care depinde de capacitatea stomacului de a-l sintetiza. Administrarea orală nu este eficace, deoarece anemia prin deficit de vitamină B_{12} este asociată cu lipsa factorului intrinsec. Alte indicații pentru acțiunea trofică a vitaminei: ciroză, hepatite cronice, tireotoxicoză, scleroza în plăci, malnutriție, nevralgii, radiculopatii ş. a.

[1] În carența acidului folic se dezvoltă anemia macrocitară. Sunt posibile leucopenia, agranulocitoza, trombocitopenia. Se afectează tractul gastro-intestinal (apare glosită, stomatită, gastrită ulceroasă, enterită). Avitaminoza alimentară de cianocobalamina se manifestă, uneori, la vegetarienii stricți.

FARMACODINAMIA VITAMINEI B_c

Parametrii	*Caracterizarea vitaminei B_c*
Efectele	Acidul folic se transformă în ficat într-o formă coenzimatică – acidul 5,6,7,8-tetrahidrofolic (vezi structura). Funcția lui de bază constă în captarea şi transferarea grupelor monocarbonice (formil[2], metil, oximetil şi metilenică). Acidul tetrahidrofolic participă la sinteza nucleotidelor purinice, indirect – la sinteza celor pirimidinice, la transformarea unor aminoacizi, la metabolismul histidinei, sinteza metioninei, adică la metabolismul acizilor nucleici şi proteinelor. Metabolitul activ, acidul folinic are rol de transfer a grupărilor metil pentru formarea timinei din uracil, reacție importantă în procesul de maturare a eritrocitelor. Acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici şi pirimidinici, esențiali pentru sinteza ADN, pentru multiplicarea şi maturarea celulară. Intervine şi în metabolismul aminoacizilor. Acidul folic se absoarbe din intestinul subțire. În plasmă partea principală se află în stare cuplată. Se depune în cantități mari în ficat. Se depistează în concentrații considerabile în lichidul cefalorahidian. Produsele transformării acidului folic se elimină prin rinichi.
Hipovitami-noza	În carența acidului folic se dezvoltă anemia macrocitară. Sunt posibile leucopenia, agranulocitoza, trombocitopenia. Se afectează tractul gastro – intestinal (apare glosită, stomatită, gastrită ulceroasă, enterită).
Indicațiile şi regimul de dozare	Acidul folic se utilizează în anemia macrocitară (vezi capitolul 18), în anemia megaloblastică la copii şi gravide, în spru etc. Preparatul se administrează enteral. În anemia megaloblastică, anemia hemolitică se administrează împreună cu cianocobalamina, în doze de 5-15mg/zi;. Profilactic – primele 12 săptămâni de sarcină (reduce incidența defectelor de tub neural), lactație; după utilizarea unor medicamente: fenitoină, contraceptive; tratarea sau prevenirea antagonistului folaților – metotrexat; gastrectomie; dializă cronică ş.a. Doza recomandată este de 1mg/zi.

FARMACODINAMIA VITAMINEI B_3

Parametrii	*Caracterizarea vitaminei B_3*
1	**2**
Efectele	În organism acidul nicotinic se transformă în amida acidului nicotinic. Ultima participă la formarea a două coenzime importante (vezi structurile): nicotinamidadenindinucleotidă (NAD, codehidraza I) şi nicotinamidadenindinucleotidă fosfat NADP, codehidraza II). Ele participă în procesele de oxidare cu dehidrogenazele, fiind la o anumită etapă acceptori de hidrogen (protoni) şi electroni. Acidul nicotinic posedă o acțiune vasodilatatorie pronunțată, însă de scurtă durată. Aceasta se manifestă prin hiperemia feței, amețeli, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie etc. Nicotinamida nu posedă aceste proprietăți. Acidul nicotinic acționează de asemenea asupra metabolismului lipidic, diminuând în sânge conținutul de colesterol şi de acizi graşi nesaturați.
Hipovitami-noza	Nicotinamida se sintetizează în organism parțial din triptofan. Stările de deficit ale vitaminei PP, manifestate prin pelagră[3], se datorează carenței alimentare. Simptoamele de bază sunt diareea, dermatita (e caracteristică inflamația suprafețelor descoperite ale pielii) şi demența[4] (debilitate mintală dobândită). Se observă de asemenea glosită (inflamația limbii), gastrită şi alte simptoame.

[2] Acidul 5-formil 5,6,7,8-tetrahidrofolic e cunoscut sub denumirea de acid folinic (citrovorum-factor). Este unul din formele active ale acidului folic.
[3] *Pellagra* (ital.) – piele aspră.
[4] De la lat. *de* – din, *mens* – minte.

1	2
	Avitaminoza se manifestă printr-o erupție caracteristică pe pielea expusă la lumină, care devine închisă la culoare, uscată, atrofică şi fisurată, inflamație cronică a mucoaselor, îndeosebi a mucoasei digestive (stomatită, glosită, enterită, proctită), cu diaree, uneori sanguinolentă şi tulburări ale sistemului nervos central (insomnie, confuzie, halucinații, delir, comă).
Indicațiile şi regimul de dozare	Acidul nicotinic şi nicotinamida sunt administrarte enteral şi parenteral în pelagră, bolile hepatice, gastrite hipoacide, afecțiuni ale pielii. Acidul nicotinic se utilizează uneori în spasme vasculare, precum şi în calitate de remediu hipolipemiant. În pelagra acută se recomandă un tratament de atac cu 100 mg nicotinamidă (sau acid nicotinic) intramuscular sau intravenos, de 3 ori/zi, până la dispariția simptoamelor acute, continuând apoi pe cale orală cu 100 mg de 3 ori/zi. Este obligatorie asocierea de polivitamine şi minerale echilibrate. Dacă răspunsul nu este adecvat se recomandă asocierea de tiamină, riboflavină şi piridoxină în doze farmacologice.

FARMACODINAMIA VITAMINELOR LIPOSOLUBILE

Vitaminele	***Caracterizarea farmacodinamică***
1	**2**
Vitamina A	Retinolul + RPB → se fixează de receptorii specifici de pe membrana celulelor țintă → este transferat către o altă proteină – CRPB citosolic → serveşte drept depozit şi transportor specific. Complexul retinol + CRPB eliberează retinolul → este transformat în compuşi activi, în funcție de țesutul țintă: în retină se formează retinal şi rodopsină, în țesutul epitelial se formează acid retinoic. Retinalul intră în compoziția pigmenților fotosensibili din celulele cu conuri, care asigură vederea diurnă şi colorată. Rodopsina este pigmentul fotosensibil din celulele cu bastonaşe, sensibile la iluminarea slabă (vederea nocturnă). Retinolul are un rol important în diferențierea şi creşterea țesuturilor epiteliale: - menține integritatea epiteliilor; - favorizează inducția şi diferențierea celulelor epiteliale bazale, secretoare de mucus şi inhibă cheratinizarea; - efectul se datorează acidului retinoic, care se formează din retinol prin oxidare; - acidul retinoic + o proteină celulară specifică CRABP (celular retinoic acid binding protein) → formează un complex → acționează receptorii nucleari specifici pentru steroizi, hormoni, vit.D, vit.A şi hormonii tiroidieni. → determină modularea procesului de transcripție nucleară →↑sintezei unor proteine (fibronectina) şi ↓ sintezei altora (colagenaza, unele tipuri de keratină). Vitamina A are proprietăți anticanceroase la nivelul țesuturilor de origine epitelială sau mezenchimală, deşi nu are proprietăți citostatice. Ea favorizează transformarea celulelor maligne, prin diferențiere, în celule normale, probabil prin reglarea retinoizilor în sinteza proteinelor şi glicoproteinelor şi prin acțiunea antioxidantă a beta-carotenului. Favorizează procesele imune şi de apărare antiinfecțioase şi intervine în reproducere.
Vitamina E	- posedă proprietăți antioxidante şi de sistem redox; - protejează de oxidare acizii graşi nesaturați, vitamina A şi carotenoidele, grupele tiolice ale unor enzime, fosfolipidele membranare; - reglează funcția unor coenzime mitocondriale importante pentru respirația celulară; - intervine în metabolismul acizilor nucleici, a seleniului, în activitatea glandelor sexuale; - are activitate antiagregantă plachetară; - creşte imunitatea celulară la vârstnici.

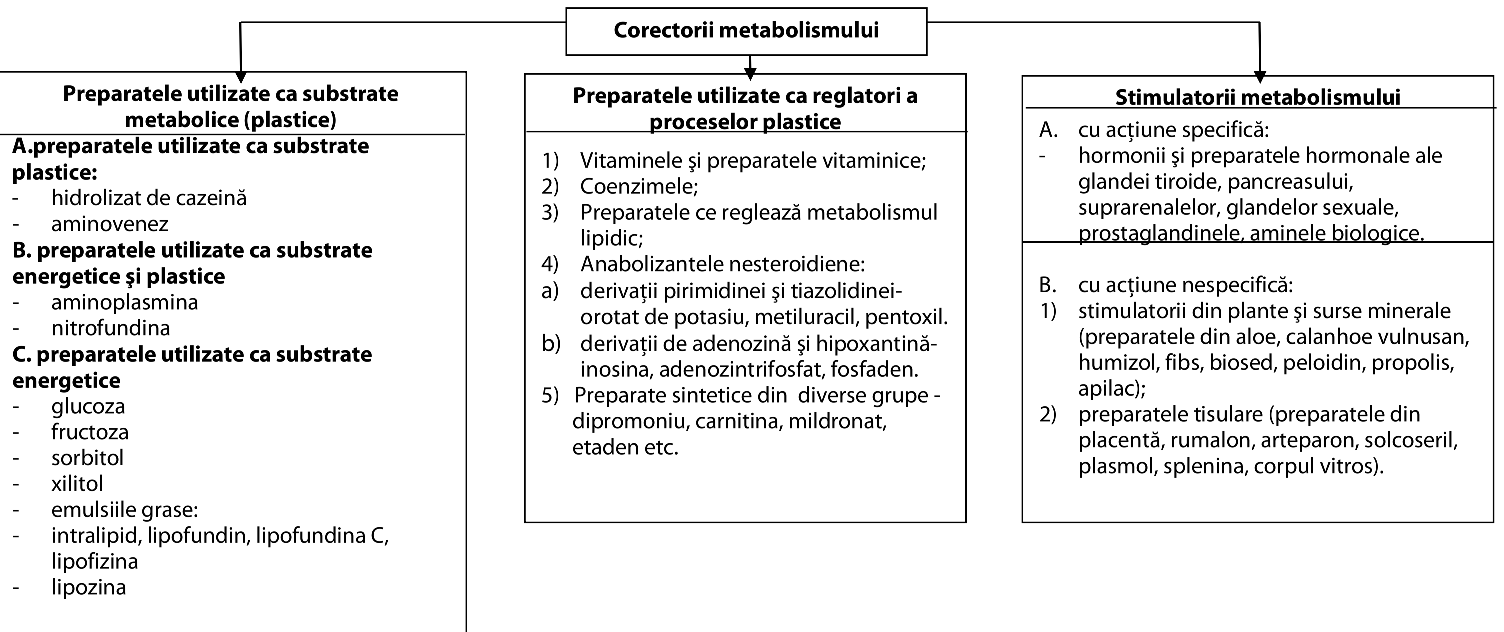
1	2
Vitamina D	Influențează homeostazia calciului şi a fosfaților prin trei mecanisme: - favorizarea absorbției intestinale; - inhibarea eliminării renale; - mobilizarea din oase. Cel mai activ metabolit 1,25-dihidroxi-colecalciferolul (calcitriol) + receptorul său nuclear → sinteza unor proteine transportoare specifice, printre care şi calcium-binding protein (CaBP). ↓nivelul de calciu şi fosfat → stimulează eliberarea hormonului paratiroidian → ↑activitatea enzimatică la nivel renal→favorizează conversia vitaminei D în formele sale active, respectiv în calcitriol. **Calcitriolul:** **La nivel intestinal**: ↑ absorbția intestinală a calciului şi fosfatului → sinteza unor proteine - calbindine → ↑ pasajul calciului prin citosolul celulei digestive. Inducerea sintezei de fosfataze alcaline la nivelul celulelor intestinale, contribuie la transformarea polifosfaților neabsorbabili în fosfați absorbabili. **La nivel renal:** ↑ reabsorbția calciului şi fosfatului din tubii renali proximali. **La nivel osos**: participă la mineralizarea oaselor. La ↓ calciemiei → stimularea resorbției osoase → ↑ liza matricei osoase şi eliberarea calciului şi fosfaților. **La nivelul paratiroidelor**: inhibă sinteza hormonului paratiroidian → ↑ calciemia.

INDICAȚIILE PREPARATELOR VITAMINELOR LIPOSOLUBILE

Preparatele vitaminice	***Indicațiile***
Vitamina A - retinol - retinol acetat - retinol palmitat - ulei sau untură de peşte - tretinoin - izotretinoin - etretinat	- profilaxia şi tratamentul hipovitaminozei; - maladiile infecțioase (în asociere cu vit.C); - rahitism carențial (în asociere cu vit.D); - hemeralopia (în asociere cu vit.B_2 şi PP); - conjunctivite, xeroftalmie; - tulburări digestive cronice; - hipertiroidie; - retenția dezvoltării la copii; - dermatoze cu hiperkeratoze (etretinat); - psoriazis (etretinat); - acnee, forme severe (izotretinoin); - procese neoplazice epiteliale şi mezenchimale (tretinoin).
Vitamina D - ergocalciferol - colecalciferol - dihidrotahisterol - calcifediol - calcitriol	- profilaxia şi tratamentul hipovitaminozei – rahitismului carențial; - sindromul Fankoni (calcitriol, oxidevit); - rahitism tip I şi II – vitamin D rezistent (oxidevit); - boala Prader (calcidiol); - osteomalacie, fracturi; - tuberculoza pielii.
Vitamina E - tocoferol acetat	- profilaxia şi tratamentul hipovitaminozelor; - avort habitual; - sterilitate; - distrofii musculare; - anemie megaloblastică la copii cu carență proteică marcată; - anemie hemolitică la prematuri; - ateroscleroză şi hipercolesterolemie); - hiperbilirubinemie.
Vitamina K - fitomenadiona - menadiona - menadiol Na sulfat sau difosfat - menadiona Na sulfat.	- supradozarea anticoagulantelor indirecte; - boala hemoragică a nou-născutului; - icter mecanic sau fistula biliară; - sindroamele de malabsorbție; - hipoprotrombinemia; - perioada pre- şi postoperatorie; - pseudohemofilia; - rahitism carențial; - atonia intestinală; - slăbiciune musculară.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE HIPO- ŞI HIPERVITAMINOZELOR VITAMINELOR LIPOSOLUBILE

Vitaminele	*Hipo- sau avitaminoza*	*hipervitaminoza*
vitamina A	a) dereglări din partea văzului: - nictalopie (adaptare deficitară la întuneric); - xeroftalmie; - ulcerații corneene; - keratomalacie; - xeroză cu hiperkeratoză foliculară; b) tulburări ale procesului de fertilizare şi ale dezvoltării embrionare; c) incidența crescută a infecțiilor bacteriene, virale şi parazitare.	- hipertensiune intracraniană cu cefalee şi edem papilar; - exoftalmie; - anorexie, pierdere în greutate; - prurit şi descuamarea pielii; - căderea părului; - conjunctivită; - cheilită, stomatită; - tumefacții dureroase la nivelul extremităților şi regiunea occipitală; - hepatosplenomegalie; - dozele mari administrate la gravide, pot fi cauză de malformații congenitale. Hipervitaminoza se poate dezvolta la administrarea timp îndelungat a dozei zilnice de 100.000 UI.
vitamina D	- rahitism la copii; - osteomalacie (osteoporoză) la adulți. Este consecința: - deficitului vitaminei D din cauza expunerii insuficiente la soare; - aportului scăzut sau absorbției digestive necorespunzătoare; - inhibării formării calcitriolului în rinichi în insuficiența renală cronică şi acidoza hipocloremică. Există bolnavi cu dependență la vitamina D, care dezvoltă fenomene de hipovitaminoză în condițiile existenței unor cantități fiziologice de vitamina D. Aceasta se datorează unor deficiențe genetice şi în cazul administrării prelungite de antiepileptice (fenitoină, fenobarbital), glucocorticoizi	- poate provoca intoxicație acută sau cronică (D-hipervitaminoză); - se manifestă prin demineralizarea patologică a oaselor şi depunerea calciului în rinichi, cord, plămâni, intestin → la dereglarea funcțiilor organelor respective şi poate fi cauză de deces (de exemplu, ca rezultat a insuficienței renale şi uremiei). Simptoamele clinice sunt foarte variate – de la moleşeală şi somnolență la nelinişte şi convulsii. Tratamentul hipervitaminozei-D constă în: - suspendarea adm. vitaminei D; - administrarea corticosteroizilor, vitaminei E, preparatelor de magneziu şi calciu, acidului ascorbic, retinolului, tiaminei.
vitamina E	se întâlneşte rar şi se manifestă prin: - fenomene de iritabilitate; - edeme; - anemie hemolitică (mai ales la copii hrăniți artificial); - tulburări a procesului de reproducere; - distrofii musculare; - leziuni hepatice, renale, miocardice; - scăderea activității suprarenalelor, a hipofizei.	Hipervitaminoza E nu este cunoscută
vitamina K	- hemoragii : (digestive, hematurii, echimoze, epistaxis, hemoragii postoperatorii); - scăderea densității osoase; - hipoprotrombinemie (tratament cu salicilați, sulfamide, tetracicline); - la nou-născuți – boala hemoragică a nou-născutului	


PREPARATE PENTRU CORECȚIA DEREGLĂRILOR METABOLICE
Corectorii metabolismului
Preparatele utilizate ca substrate metabolice (plastice)
A.preparatele utilizate ca substrate plastice:
- hidrolizat de cazeină
- aminovenez
B. preparatele utilizate ca substrate energetice şi plastice
- aminoplasmina
- nitrofundina
C. preparatele utilizate ca substrate energetice
- glucoza
- fructoza
- sorbitol
- xilitol
- emulsiile grase:
- intralipid, lipofundin, lipofundina C, lipofizina
- lipozina
Preparatele utilizate ca reglatori a proceselor plastice
1) Vitaminele şi preparatele vitaminice;
2) Coenzimele;
3) Preparatele ce reglează metabolismul lipidic;
4) Anabolizantele nesteroidiene:
a) derivații pirimidinei şi tiazolidinei-orotat de potasiu, metiluracil, pentoxil.
b) derivații de adenozină şi hipoxantină-inosina, adenozintrifosfat, fosfaden.
5) Preparate sintetice din diverse grupe - dipromoniu, carnitina, mildronat, etaden etc.
Stimulatorii metabolismului
A. cu acțiune specifică:
- hormonii şi preparatele hormonale ale glandei tiroide, pancreasului, suprarenalelor, glandelor sexuale, prostaglandinele, aminele biologice.
B. cu acțiune nespecifică:
1) stimulatorii din plante şi surse minerale (preparatele din aloe, calanhoe vulnusan, humizol, fibs, biosed, peloidin, propolis, apilac);
2) preparatele tisulare (preparatele din placentă, rumalon, arteparon, solcoseril, plasmol, splenina, corpul vitros).

STIMULATORII METABOLISMULUI DIN GRUPUL ADENOZINEI ŞI HIPOXANTINEI

Parametrii	***Inosina***	***Adenozintrifosfatul de sodiu***	***Fosfadenul***
1	**2**	**3**	**4**
Farmacodinamia	- reprezintă în nucleotid ce conține în calitate de bază purinică hipoxantina; - penetrează în celule (spre deosebire de ATP), unde se discompune în riboză şi hipoxantină. Hipoxantina reacționează cu ribosina pirofosforilată formând inosinmonofosfatul (posibil, că acesta se poate forma direct din inosină, dar enzima respectivă nu a fost depistată în organism). Acesta din urmă este predecesorul nucleotidelor purinice cu sinteza ulterioară a proteinelor; - inosina se poate descompune până la hipoxantină care este captată de eritrocite cu creşterea în ele a 2,3-difosfogliceratului şi accelerarea disocierii oxihemoglobinei şi asigurării țesuturilor cu O_2. - hipoxantina poate fi utilizată ca substrat ce ameliorează în ficat funcția hepatocitelor; - participă nemijlocit la metabolismul glucozei şi activează metabolismul în condițiile de hipoxie şi deficit de ATP; - activează enzimele acidului piruvic ce asigură respirația tisulară.	- o cantitate considerabilă se supune metabolismului, iar procesul ulterior de biotransformare depinde de activitatea sistemelor enzimatice care pot asigura includerea metaboliților pe calea fosfadenului sau inosinei; - efectul este mai inferior inosinei şi fosfadenului deoarece doza este mică (20mg), iar cantitatea metaboliților şi mai mică; - eficacitatea s-ar putea creşte cu majorarea dozelor, dar aceasta nu se poate realiza din cauza reacțiilor adverse.	- participă la reglarea metabolismului glucidic; - în condiții anaerobe activează glicogenoliza şi enzimele glicolizei; - în condiții aerobe activează unele enzime ale ciclului Krebs; - AMP intră în componența coenzimelor (NAD, NADP, FAD) ce asigură transportul electronilor în lanțul respirator; - este predecesorul ADP, ATP; - contribuie la sinteza acizilor nucleici şi proteinelor; - inițial se metabolizează în adenozină, care posedă acțiune vasodilatatoare, precum şi se include în sinteza macroergilor; - în asigurarea suficientă cu ATP fosfadenul se transformă în inosinmonofosfat (vezi inosina).
Indicațiile	- valvulopatii reumatice; - valvulopatii cardiace congenitale; - cardiopatie ischemică; - aritmii cardiace; - intoxicația cu glicozide cardiace; - miocardită; - cord pulmonar; - steatoză hepatică; - hepatite cronice; - alcoolism; - intoxicații medicamentoase; - profilaxia leucopeniei în boala actinică.	- distrofia miocardului; - distonie vegetativă; - stări astenice; - stări cu dereglarea microcirculației; - atrofie şi distrofie musculară; - afecțiuni vasculare periferice (boala Raynaud, endarterita obliterantă etc.); - cardiopatie ischemică; - miocardiodistrofie.	- porfiria acută; - endarterita obliterantă; - tromboflebite; - insuficiență venoasă cronică; - tromboză venoasă; - cardiopatia ischemică; - intoxicația cu plumb cu polinervite.

1	2	3	4
Contraindica-țiile	- sensibilitate la preparat.	- infarct acut de miocard; - hipotensiune arterială marcată; - în asociere cu glicozidele cardiace;	
Reacțiile adverse	- prurit, hiperemia pielii ce necesită suspendarea tratamentului.	- cefalee; - creşterea diurezei; - tahicardie.	- amețeli; - greață; - tahicardie; - reacții alergice.
Regimul de dozare	Intern, în doză nictemerală de 1200-2400 mg, în 3 prize la adulți; i/v-400mg/24 ore prin bolus sau perfuzie.	Inițial, câte 1 ml/zi, timp de 2-3 zile, apoi câte 1 ml 2 ori/zi sau 2 ml odată/zi timp de 30-40 zile. Curele se pot repeta peste 1-2 luni.	I/m, câte 2 ml sol.2% 2-3 ori/zi în afecțiunile vaselor periferice, timp de 2-4 săptămâni, apoi intern câte 0,05 2-3 ori/zi. În cardiopatia ischemică- i/m 2 ml sol.2% de 3-4 ori/zi, timp de 25-30 zile, apoi intern- 50 mg 4 ori/zi. În porfiria acută – i/m 3 ml sol.2% 5 ori/zi, apoi 3 ml 2 ori/zi, ulterior – intern 50 mg 2 ori/zi. În alte maladii – 25-50 mg/zi intern, 20-40 mg i/m 3-4 săptămâni.

STIMULATORII METABOLISMULUI DIN PLANTE ŞI SURSE MINERALE

Preparatele	***Efectele***			***Indicațiile***						
	antiin-flamator	*stimularea metaboli-smului şi regenerării*	*creşterea rezistenței nespecifice a organismului*	*blefarite, conjunctivite, keratite*	*plăgi puru-lente, com-bustii, afecțiuni cutanate*	*boala ulceroasă, gastrite, enterocolite*	*radiculite, radi-culonevrite, mi-algii, nevralgii*	*artrite, artroze*	*maladii infla-matorii*	*stomatite, gingivite*
Preparatele din aloe (suc, comprimate, extract, liniment)	+		+	+	+	+			+	
Preparatele din colanhoe (suc)	+		+	+	+					
Fibs	+	+	+		+			+	+	
Biosed	+	+	+		+		+	+		+
Vulnusan	+		+			+				
Humizol	+	+	+					+	+	+
Peloid		+	+				+			+
Propolis			+							
Apilac		+								

STIMULATORII METABOLISMULUI DIN SURSE MINERALE

Preparatul	***Componenții activi***	***Farmacodinamia***	***Indicații***	***Contraindicații***	***Reacțiile adverse***
Vulnusan	Conține macro- și microelemente, substanțe coloidale și organice, acizi, baze.	- posedă efect antiinflamator, antimicrobian, regenerator; - stimulează fagocitoza și imunitatea,	- plăgi purulente; - ulcere cutanate de diferită origine.	- sensibilitate la componenți.	- reacții alergice sub formă de erupții, urticarie, edem angioneurotic.
Peloidina	Extract din nămoluri terapeutice	- activează procesele regeneratoare și metabolice; - stimulează rezistența nespecifică a organismului.	- ulcer gastric și duodenal, gastrite; - colite; - plăgi purulente; - afecțiuni inflamatorii în ginecologie.		
Humizol	Soluție 0,01% a unei fracții de acizi huminici	- stimulează regenerarea; - posedă acțiune antiinflamatoare; - crește rezistența nespecifică.	- radiculite, neuralgii, plexite cronice și subacute; - artrită reumatoidă în faza neactivă; - poliartrita infecțioasă nespecifică; - artroze; - afecțiuni cronice în ORL; - faringite, rinite cronice.	- maladii acute cu febră; - valvulopatii cardiace decompensate; - cardiopatie ischemică avansată; - tuberculoză gravă; - afecțiuni hepatice și renale grave; - tumori; - psihoze; - hipertiroidism grav.	
Fibs	Extract din nămoluri ce conține cumarine și acid cinamic.	- posedă acțiune antiinflamatoare; - stimulează procesele metabolice și regeneratoare; - crește rezistența nespecifică a organismului.	- blefarite; - conjunctivite; - keratite; - matitatea cristalinului; - corioretinite miopice; - artrite; - radiculite; - mialgii etc.	- afecțiuni cardiovasculare grave; - hipertensiunea arterială; - graviditatea; - dereglări gastro-intestinale acute.	

STIMULATORII METABOLISMULUI DIN SURSE MINERALE

Preparatul	***Forma de livrare***	***Regimul de dozare***
Vulnusan	Unguent 4,5g	Se aplică nemijlocit pe plagă sau tifon un strat de 2-3 mm ce trebuie să acopere complet plaga. Inițial se utilizează zilnic, iar după atenuarea procesului inflamator şi apariția granulației - peste o zi. În procesele purulente profunde pot fi necesare circa 10-15g unguent.
Peloidina	Flacoane a 500 ml	În ulcer şi gastrite - câte 40-50 ml dimineața şi seara, cu 1-2 ore înainte sau după masă (soluția trebuie să fie caldă) cu înghițituri mici, timp de câteva minute în decurs de 4-6 săptămâni. În colite-clisme a câte 100ml 2ori/zi (prin cateter la 14-16 cm), timp de 10-15 zile. Extern - prin spălături sau aplicații cu tifon. Prin electroforeză - în afecțiunile inflamatorii în ginecologie.
Humizol	Fiole a 2 şi 10 ml	I/m câte 1ml zilnic, timp de 2-3 zile, dacă se suportă bine – câte 2ml/zi, timp de 20-30 zile. Curele se pot repeta peste 3-6 luni. În paradontoză - i/m câte 1-2ml/zi, timp de 30 zile. Electroforeză - (câte 4-20ml) a câte 10 min. în primele 2-3 zile, apoi 20-30 min. zilnic sau peste o zi, timp de 8-20 zile.
Fibs	Fiole a 1ml	S/c câte 1ml/zi, timp de 30-35zile.

PREPARATELE TISULARE CA STIMULATOARE ALE METABOLISMULUI

Preparatele	***Forma de livrare***	***Regimul de dozare***
Extractul din placentă	Fiole a 1ml	S/c câte 1ml/zi sau peste o zi.
Suspensia din placentă	Fiole a 2ml	S/c câte 2ml (preventiv dizolvată în sol. procaină 0,5%) odată în 7-10 zile, 3-4 injecții la cură. La necesitate, se poate repeta peste 2-3 luni.
Polibiolina	Flacoane a 0,5	Conținutul flaconului se dizolvă în 5 ml sol. procaină 0,25-0,5% cu administrare i/m zilnic timp de 8-10 zile. La necesitate, durata se poate prelungi sau se repetă cura.
Corpul vitros	Fiole a 2ml	S/c a câte 2ml/zi, cu o durată de 8-10 zile în neuralgii şi 25 zile în stările spastice ale musculaturii striate şi cheilite. În keratite, ulcere şi combustii ale irisului - câte 0,3 –0,5 ml subconjunctival.
Plasmol	Fiole a 1ml	S/c a câte 1ml/zi timp de 10 zile.
Splenina	Fiole a 1ml	I/m sau s/c a câte 2 ml timp de 10 zile în toxicozele gravidității, iar în cele grave – câte 2ml dimineața şi seara, apoi după ameliorare câte 1ml 2ori/zi, timp de 10-15 zile. În hipoparatireoză –1-3 ml de 1-2ori/zi i/m.
Solcoseril	Fiole a 2, 5 şi 10ml, cremă, unguent, gel a 20g, drageuri forte, flacoane a 250ml sol 10 şi 20%.	I/v 2-4 ml în bolus sau 6-10 ml prin perfuzie în 250 ml sol.5% glucoză sau ser fiziologic. I/v perfuzie sol.10 sau 20% 250 ml zilnic sau de câteva ori pe săptămână în cure de 10-20 infuzii. Intern-câte 1-2 drajeuri de 3ori/zi, înainte de masă, cu cantități mici de apă. Topic – cremă, unguent, gel pe suprafața lezată. I/m nu mai mult de 5ml.
Raveron	Fiole a 1ml	I/m adânc în prima zi- 0,3 ml, a doua – 0,5 ml, apoi – 1 ml zilnic, sau 2 ml peste o zi. Curele se pot repeta după metoda elucidată. Pentru o cură – 30ml, care se pot repeta de 3-4 ori.

PREPARATELE TISULARE CA STIMULATOARE ALE METABOLISMULUI

Preparatele	*Efectele*	*Indicațiile*
- suspensia şi extractul din placentă; - plasmol; - polibiolina; - splenina; - rumalon; - arteparon; - mucartrina; - solcoseril; - corpul vitros; - raveron.	- desensibilizant nespecific (plasmol); - analgezic (plasmolol, rumalon, arteparon); - stimularea regenerării (rumalon, arteparon, corpul vitros, solcoseril); - dezintoxicant (splenina) - antiinflamator (suspensia şi extractul din placentă); - stimularea metabolismului (majoritatea).	- artrite, artroze, osteomalacia (rumalon, arteparon, plasmol); - nervite, nevralgii, mialgii, radiculite, plexite (plasmol, extract din placentă, polibiolina, corpul vitros); - afecțiuni inflamatorii în ginecologie (extract din placentă, plasmol); - boala ulceroasă (solcoseril, plasmol); - irite, iridociclite, keratite (suspensie, extract din placentă, corpul vitros); - afecțiuni pulmonare (plasmol).

STIMULATORII METABOLISMULUI DE ORIGINE VEGETALĂ (DIN PLANTE)

Preparatul	*Forma de livrare*	*Regimul de dozare*
Extract lichid, injectabil din Aloe	Fiole a 1ml	S/c a câte 1 ml/zi, maximum – 3-4 ml/zi în cure a 30-50 injecții, care se pot repeta peste 2-3 luni. În caz de injecții dureroase, se poate dizolva în 0,5 ml sol.0.5% procaină. La copii până la 5 ani doza constituie 0,2-0,3 ml, iar peste 5 ani – 0,5ml. În astmul bronşic – câte 1-1,5 ml timp de 10 zile, apoi odată la 2 zile, în total – 30-35 injecții.
Extract lichid din Aloe	Flacoane a 100 ml	Intern, câte o linguriță de 3 ori/zi, timp de 30-45 zile. Curele se pot repeta de 3-4 ori pe an.
Compri-mate din Aloe	Comprimate ce conțin 0,05 frunze	Intern, în tratamentul complex al miopiei progresive şi corioretinitei miopice câte un comprimat 3-4 ori/zi cu 15-20 min. înainte de masă, timp de o lună. Cura se poate repeta peste 3-6 luni.
Suc din Aloe	Flacoane a 100 ml	Sub formă de irigare sau pansamente în tratamentul plăgilor purulente, combustiilor, afecțiunilor inflamatorii cutanate. Intern – în gastrite, gastroenterite, enterocolite, constipații câte o linguriță de 2-3 ori/zi, cu 20-30 min. înainte de masă, timp de 15-30 zile.
Liniment din Aloe	Flacoane a 30-50g	Extern în combustii, profilaxia şi tratamentul afecțiunilor cutanate sub formă de strat subțire pe plagă 2-3 ori/zi (se acoperă cu tifon).
Biosed	Fiole a 1 ml	S/c sau i/m a câte 1-2 ml (până la 3-4 ml) zilnic, timp de 20-30 zile (până la 45 zile). La necesitate, curele se repetă peste 2-4 luni. La copii până la 5 ani – 0,2-0,3 ml, peste 5 ani – 0,5-1ml. În oftalmologie – subconjunctival 0,3-0,5 ml, timp de 10-25 zile, picături oftalmice – câte 1-2 de 4-6 ori/zi. Electroforeză timp de 3-7 min., 20 de proceduri. În stomatologie – sub formă de aplicații, electroforeză, injecții intragingivale.
Suc din Calanhoe	Fiole a 10 ml flacoane a 100 ml	Extern – irigații (1-3ml) sau topic tifon îmbibat cu suc, inițial zilnic, apoi peste o zi, în cure de 15-20 zile. Pe mucoase – aplicații de 3-4 ori/zi.
Apilac	Comprimate sub-linguale a 0,01, supozitoare a 0,005 şi 0,01, unguent 3%-50g, cremă 0,6%-50g.	La nou-născuți şi cei prematuri – câte 2,5 mg sub formă de supozitoare de 3 ori/zi, iar la copii peste o lună – 5 mg 3 ori/zi timp de 7-15 zile. Adulți – comprimate sublinguale a câte 10 mg 3 ori/zi, timp de 10-15 zile. În seboree, pe pielea feței 2-10g odată pe zi (deschis sau mască), în alte afecțiuni cutanate – 1-2 ori/zi.
Propolis	Aerosol "propo-sol" 50g, unguent "propocent"-30 şi 50g.	În stomatologie, prin irigare de 2-3 ori/zi, iar după atenuarea simptoamelor inflamației – 1-2 ori/zi până la însănătoşire, de regulă- 3-7 zile). Unguentul se aplică 1-2 ori/zi sau peste o zi (deschis sau sub tifon), timp de 2-3 săptămâni.

STIMULATORII SINTETICI DIN DIVERSE GRUPE

Preparatul	***Forma de livrare***	***Farmacodinamia***	***Indicațiile***	***Contra-indicațiile***	***Reacțiile adverse***	***Regimul de dozare***
Dipromoniu	Compri-mate 0,02, fiole a 0,05	- este asemănător cu acidul pantogamic; - posedă acțiune lipotropă; - creşte funcția antitoxică a ficatului; - stimulează procesele oxidative; - posedă acțiune ganglioplegică şi hipotensivă slabă.	- steatoză hepatică; - hepatite cronice; - endarterită obliterantă; - ateroscleroza vaselor cerebrale; - maladii pulmonare cronice; - reacții adverse ale antituberculoase-lor.		- greață, vomă	Intern, câte un comprimat 3-5 ori/zi înainte de masă, timp de 20-45 zile. Curele se pot repeta peste o lună. I/m 50 mg/zi, timp de 10-20 zile în afecțiunile vasculare sau 15-25 zile în cele hepatice, 30 zile-în reacțiile adverse ale tuberculostaticelor.
Carnitină	Flacoane a 100 ml 20%	- anabolic nesteroidian, fiind ca o amină biogenă; - stimulator al apetitului; - accelerează creşterea copiilor şi a ponderii; - normalizează metabolismul bazal în hipertiroidism.	La copii: - anorexie; - hipotrofie; - retenția în creştere. La adulți: - anabolizant în anorexie; - surmenaj fizic şi psihic; - maladii, intervenții chirurgicale - cardiopatia ischemică cronică - tratamentul complex al maladiilor ce necesită anabolizante nesteroidiene.		La doze mari - dureri în epigastru.	La adulți 0,5-2g (1/2 – 2 lingurițe) 2 ori/zi, timp de 1-3 luni. La copii: sub 1 an-4-10 picături (0,03g-0,075g) sol 20%; 1-6 ani-14 pic.2-3 ori/zi (0,1g); 6-12 ani-28-42 picături (0,2-0,3g) 2-3 ori/zi, timp de o lună. Se poate dizolva cu glucoză sau suc.

HONDOPROTECTOARELE

Parametrii farmacologici	***Arteparon (fiole a 1ml)***	***Rumalon (fiole a 1 şi 2ml)***	***Mucartrină (fiole a 1ml)***
Mecanismul de acțiune şi efectele	- inhibă enzimele ce lezează țesutul cartilaginos; - contribuie la restabilirea celulelor țesutului cartilaginos şi integrității articulației; - creşte producția lichidului intra-articular; - ameliorează troficitatea țesutului cartilaginos.	- stimulează sinteza glicozaminoglicanilor şi colagenului țesutului cartilaginos; - micşorează activitatea enzimelor ce contribuie la degradarea țesutului cartilaginos.	- inhibă enzimele ce scindează mucopolizaharidele; - restabileşte troficitatea în articulații şi elasticitatea țesutului conjunctiv.
Contraindicațiile	- diateză hemoragică; - hipertensiune arterială gravă; - diabet zaharat, forma gravă; - afecțiuni ulcerigene ale tubului digestiv; - dereglări ale funcțiilor hepatice şi renale; - infarct acut de miocard; - graviditatea; - copii până la 15 ani; - sensibilitate la preparat şi heparină în anamneză.	- sensibilitate la preparat.	- maladii inflamatoare articulare concomitente; - destrucția totală a țesutului cartilajiului articular.
Reacțiile adverse	- cefalee; - sudorație; - tahicardie; - dispnee; - reacții alergice (erupții, prurit, rar şoc anafilactic).	- reacții alergice (rar)	
Regimul de dozare	Inițial o doză de 0,3ml pentru determinarea sensibilității. I/m câte 1ml 2ori pe săptămână, timp de 7-8 săptămâni, apoi încă câteva injecții la câteva săptămâni. I/articular- 0,5-1ml 2ori pe săptămâni, timp de 5 săptămâni.	I/m (inițial 0,25 ml, apoi 0,5ml la 2 zile pentru determinarea sensibilității) în cure câte 1-2 ml 2-3 ori pe săptămână (25 injecții a câte 1ml sau 15 injecții a câte 2ml). Se recomandă 2 (mai rar 3-4) cure pe an.	I/m 1-2 ml zilnic timp de 3 zile, apoi peste o zi timp de 10 zile. Urmează ulterior câte 1-2ml 2 ori pe săptămână, apoi odată pe săptămână până la 25-30 injecții.

ENZIMELE ŞI PREPARATELE ANTIENZIMATICE

CLASIFICAREA ENZIMELOR UTILIZATE CA MEDICAMENTE

După utilizarea clinică

Enzimele utilizate în procesele purulente şi necrotice	- Tripsină, chimotripsină, chimoral, - Chimopsină, terilitină, - Dezoxiribonuclează, elastolitină.
Enzimele fibrinolitice	- Fibrinolizină, streptoliază, urochinază, - Streptodecază, prourochinază, alteplază, nasaruplază etc.
Enzimele ce ameliorează procesele digestive	- Pepsină, acidin-pepsină, sucul gastric natural şi artificial, - Pancreatină, creon 10, triferment, orază, - creon 25, somilază, - Festal, digestal, panstal, rustal, panzinorm.
Enzimele cu proprietăţi bacteriene	- Bactisubtil.
Diverse enzime	- Hialuronidază, citocrom C, lecozim, - Asparaginază, penicilnază.

CLASIFICAREA REMEDIILOR UTILIZATE CA ANTIENZIME

Inhibitorii proteolitici	- aprotinina
Inhibitorii fibrinolizei	- acidul aminocaproic, acidul aminometilbenzoic, aprotinină
Remedii din diverse grupe ca antienzime	- remediile anticolinesterazice (neostigmină, galantamină, fizostigmină); - inhibitorii monoaminoxidazei (nialamidă); - inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamidă, brotizolamidă, dorzolamidă); - AINS (salicilaţii, diclofenac, indometacina. meloxicam, celecoxib etc.); - Inhibitorii fosfodiesterazei (papaverină, drotaverină, aminofilină, amrinonă, milrinonă,); - uricoinhibitorii (alopurinol); - inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei(teturam); - inhibitorii enzimei de conversie (captopril, enalapril, lizinopril, perindopril, spiralapril etc.); - inhibitorii beta-lactamazelor (acid clavulanic, sulbactam etc.); - inhibitorii neuraminidazei (oseltamivir, zanamivir); - inhibitorii vasopeptidazei (omapatrilat) etc.

PREPARATE ENZIMATICE DIN DIVERSE GRUPE

Hialuronidaza (lidaza)	Citocromul C	Lecozimul
Ca substrat specific pentru hialuronidază serveşte acidul hialuronic, substanţă ce cimentează ţesutul conjunctiv. Hialuronidaza scindează acidul hialuronic cu creşterea permeabilităţii ţesuturilor şi vaselor, cu ieşirea lichidului în spaţiul extracelular. Acţiunea lidazei este reversibilă. Indicaţiile de bază: -contracturi articulare; -cicatrice după arsuri, operaţii; -spondilartrita anchilopoietică; -hematome. În aceste cazuri se injectează o dată în zi (5-15 injecţii), în apropierea locului lezat. Alte indicaţii: -lezări traumatice ale plexurilor şi nervilor periferici (peste o zi, 10-15 injecţii, în regiunea nervului); -sclerodermie sistemică; -artrită reumatoidă (+ AINS); -pentru accelerarea reabsorbţiei remediilor medicamentoase; -în oftalmologie: a) pentru cicatrizarea fină a sectoarelor lezate ale corneei; b) în retinopatii (s/c în regiunea temporală); c) în hemoragii, în corpul vitros (sub conjunctivă sau retrobulbar). Reacţii adverse: - reacţii alergice. **Containdicaţii:** TBC, cancer, maladii infecţioase şi inflamatorii.	Enzimă ce participă la reacţiile de oxidare în respiraţia tisulară. Indicaţii: - asfixia nou-născuţilor; - stări astmatice; - boala ischemică a cordului; - hepatita infecţioasă; - degenerările retinei la vârstă înaintată; - în intoxicaţii. Se administrează i/m sau i/v prin perfuzie (mai des i/m 4-8 ml, 1-2 ori în zi, timp de 10-14 zile). În asfixia nou-născuţilor – în vena umbilicală, în boala ischemică, şoc, traume, come – i/v prin perfuzie 12-40 ml în 24 ore; în astm bronşic 1-4 ml i/m, 2 ori în zi, 14-25 zile. Intern – în hepatita virală, profilaxia complicaţiilor în caz de efort a organismului. Preparatul intră de asemenea în componenţa remediilor Catacrom şi Vitafocal, utilizate în stadiile iniţiale de cataractă.	Conţine papaină, chimopapaină şi lizozom. Papaina (componentul principal) posedă acţiune proteolitică, antiinflamatoare şi anticoagulantă. Indicaţii: - în neurochirurgie şi ortopedie (injecţii, electroforeză) - în oftalmologie (colir).

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ŞI PROFILAXIA OSTEOPOROZEI

Preparate din diverse grupe, capabile de a restabili într-o măsură sau alta echilibrul dereglat dintre formarea şi resorbția osului

CLASIFICAREA

<table>
<tr><th>Grupele</th><th>Reprezentanții grupelor</th></tr>
<tr><td colspan="2">I. după apartenența de grupă</td></tr>
<tr><td>I. Hormonii, analogii şi derivații lor:</td><td>1.hormonii sexuali (estrogenii,estroprogestativele, androgenii)
2. modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici: raloxifen, tamoxifen, clomifen.
3.calcitoninele:
-calcitonina porcină (calcitrina, calcinar);
- calcitonina de somon (miacalcic, calcimar);
- calcitonina de anghilă (elcatonină);
- calcitonina umană (sibacalcina);</td></tr>
<tr><td>II. Metabololiții activi ai vitaminei D_3</td><td>-alfacalcidol – calcitriol – calcifediol</td></tr>
<tr><td>III. Preparatele de origine animalieră:</td><td>-oseina – hidroxiapatită</td></tr>
<tr><td>IV. Preparatele sintetice:</td><td>1. bifosfanații:
- clodronat;
- alendronat;
- pamidronat;
- risedronat;
2. fluorurile:
- fluorura de sodiu;
- monofluorofosfat;
3. sărurile de calciu:
- calciu citrat ;
- calciu carbonat etc.;
4. anabolizantele steroidiene:
- nandrolonă fenilpropionat (nerobolil, fenobolină);
- nandrolonă decanoat (retabolil).</td></tr>
<tr><td colspan="2">II. după direcția de acțiune</td></tr>
<tr><td>I. Preparatele ce inhibă resorbția țesutului osos:</td><td>- estrogenii, estroprogestativele;
- modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici;
- calcitoninele;
- bifosfonații.</td></tr>
<tr><td>II. Preparatele ce contribuie la formarea şi mineralizarea țesutului osos:</td><td>- fluorurile;
- anabolizantele steroidiene.</td></tr>
<tr><td>III. Preparatele ce inhibă resorbția şi contribuie la formarea şi mineralizarea țesutului osos</td><td>- oseina-hidroxiapatită ;
- preparatele calciului;
- preparatele vitaminei D_3.</td></tr>
</table>

CALCITONINA UTILIZATĂ ÎN OSTEOPOROZĂ

Parametrii	*Caracterizarea calcitoninei*
Mecanismul de acțiune	- interacționează cu receptorii specifici pentru calcitonină la nivelul osteoclastelor, cu creșterea AMPc.
Efectul antiresorbtiv osos	**La nivelul oaselor** realizează un ***efect antiresorbtiv*** cu diminuarea resorbției osoase prin inhibarea funcției osteoclastelor. Această acțiune este realizată prin două efecte: - efect acut, de inhibare a osteolizei prin diminuarea mobilizării osteoclastelor către suprafețele de rezorbție osoasă cu normalizarea turnover-ului osos; - efect cronic cu reducerea progresivă a numărului de osteoclaste. Calcitonina poate determina: - stabilizarea conținutului mineral osos; - creșterea masei oasoase, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale; - reducerea riscului fracturilor (non-traumatice) vertebrale; - ameliorarea densității minerale osoase lombare (mai evident peste 6-8 luni). Calcitonina provoacă un ***efect analgezic*** cu diminuarea durerii acute, de mişcare şi de repaus în cazul unei fracturi recente. Aceasta permite reducerea necesității în analgezice clasice la pacientele cu osteoporoză postmenopauzală cu dureri cauzate de fracturi vertebrale şi la bolnavii cu metastaze osoase sau boala Paget.
Indicațiile	- boala Paget; - osteoporoza postmenopauză; - osteoporoza senilă; - osteoporoza după corticosteroizi; - osteoporoza cu sindrom algic; - stări de hipocalciemie (hipercalciemia în carcinomul mamar, pulmonar, renal, mielom, hiperparatiroidism); - pancreatita acută (adjuvant); - afecțiuni neurodistrofice (osteoporoza posttraumatică, distrofia reflexă, cauzalgia, afecțiunile neurotrofe provocate de medicamente);

PREPARATELE VITAMINEI D UTILIZATE ÎN OSTEOPOROZĂ

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor vitaminei D*
Mecanismul de acțiune	Calcitriol + receptorii nucleari (steroidieni) → fixarea de ADN şi modularea transcripției genice → stimularea sintezei unor proteine transportoare specifice ale Ca.
Efectele asupra metabolismului Ca	- creşte absorbția intestinală a Ca şi P (prin favorizarea sintezei unei proteine ce leagă Ca şi modularea fluxului Ca prin microvilii enterocitelor şi membranele mitocondriale); - măreşte reabsorbția Ca din tubii renali (prin stimularea sintezei proteinei transportoare specifice şi prin favorizarea acțiunii parathormonului la acest nivel); - favorizează retenția de fosfați; - la doze mari vitamina D favorizează formarea osteoclaştilor din precursorii mieloizi şi creşte sinteza unor proteine secretate de osteoblaşti, care stimulează funcția osteoclaştilor; măreşte producția de interleuchină I, o limfochina ce stimulează resorbția osoasă; - la doze fiziologice, vit.D contribuie la mineralizarea oaselor şi la răspunsul calciemic fiziologic ale parathormonului (în rahitism contribuie la depunerea calciului în oase); - hipovitaminoza D se manifestă: la copii – prin rahitism; la adulți – prin osteomalacie.
Indicațiile	- hipocalciemia (inclusiv şi în hiperparatireoză), - osteoporoza.

MECANISMUL DE ACȚIUNE ŞI EFECTUL ANTIRESORBTIV AL BIFOSFONAȚILOR

Parametrii	***Caracterizarea bifosfonaților***
Clasificarea	Generația I - etidronat Generația II - pamidronat - alendronat - risedronat - ibandronat
Farmacocinetica	- absorbție şi biodisponibilitate redusă (1-3%) la administrarea internă; - alimentele, băuturile (apa minerală, sucurile, cafeaua) diminuie practic totalmente absorbția; - se recomandă administrarea cu cel puțin 30min. înainte de masă, cu apă de la robinet; - circa 60% se distribuie în oase; - nu se metabolizează; - aproximativ 40% se elimină sub formă neschimbată, preponderent prin urină; - $T_{1/2}$ în plasmă este de 4-6 ore; - $T_{1/2}$ în oase – de la câteva luni la câțiva ani.
Mecanismul de acțiune:	-ținta bifosfonaților sunt osteoclastele – celule specializate în destrucția țesutului osos; **La nivel molecular**: -bifosfosfonații + receptorii la nivelul membranei celulare sau intracelular → interacțiune cu enzimele implicate în metabolismul celular; **La nivel celular**: 1) se reduce numărul de osteoclaste, responsibile de osteoliză; 2) posedă efect antiosteoclastic –inhibarea activității osteoclastelor implicate în pierderea osoasă. Cu diminuarea numărului focarelor de resorbție osoasă şi limitarea profunzimii cavitațiilor de resorbție; 3) contribuie la inducerea apoptozei (moartei programate) a osteoclastelor prin: a) substituirea grupărilor fosfat ale ATP-lui cu formarea unui produs toxic (etidronatul); b) acționarea pe calea acidului mevalonic, inhibînd prenilarea proteinilor implicate în procesele de semnalizare intracelulară (aminofosfonații – alendronat, rizedronat, pamidronat); 4) manifestă acțiune citotoxică directă.
Acțiunea (antiosteoclastică) antiresorbtivă:	- inhibă osteoliza → încetenirea turnoverului osos; - inhibă activitatea resorbtivă a osteoclastelor prin fixarea pe situsurile active de resorbție osoasă; - nu influențează osteoncogeneza; **Manifestările clinice:** - prezervarea (păstrarea) masei osoase → reducerea incidenței fracturilor osteoporotice la nivelul coloanei vertebrale, radiusului, femurului; - prevenirea recidivelor acestor fracturi la pacienții cu osteoporoză severă; - eficacitatea bifosfonaților se relevă: a) cantitativ – împiedică diminuirea accelerată a masei osoase, chiar cu o creştere tranzitorie a acesteia; b) calitativ – stopează deteriorarea microarhitecturii țesutului osos.

INDICAȚILE ŞI REGIMUL DE DOZARE AL BIFOSFONAȚILOR

Indicațiile	*Particularitățile de selectare*
- prevenirea şi tratamentul osteoporozei postmenopauză	a)prezervarea masei osoase şi prevenirea fracturilor vertebrale şi non-vertebrale la femeile cu menopauză recent instalată cu o densitate minerală osoasă scăzută şi risc sporit de a dezvolta osteoporoză; b)reducerea riscului fracturii sau unei fracturi noi la pacientele în menopauză cu osteoporoză confirmată şi fracturi osteoporotice în anamneză;
- prevenirea şi tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi	- la pacienții de diferită vîrstă ce urmează, un tratament sistemic prelungit cu glucocorticoizi (peste 3 luni, cu doze zilnice de peste 7,5mg prednisolon sau doze echivalente de alți glucocorticoizi).
- tratamentul osteoporozei la bărbații peste 50ani	
- tratamentul osteoporozei de involuție	- instalată la persoanele în vârstă(peste 70 ani), secundar unor factori multipli: a)diminuarea activității osteoblastelor; b)scăderea nivelului bazal al calcitoninei; c)scăderea activității fizice; d)imobilizarea prelungită etc.
- boala Paget; - metastazele osoase în neoplazii (cancer tiroidian, mamar, de prostată, pulmonar etc.)	-sunt recomandați preponderent pamidronatul şi ibandronatul;
	Regimul de dozare
-prevenirea osteoporozei postmenopauză sau cortizonice	-alendronat 5 mg/zi, în doză unică.
- tratamentul osteoporozei postmenopauză sau cortizonice confirmate - osteoporoză la bărbați instalată	- alendronat 10 mg/zi sau 70 mg/săptămână; - risedronat 5 mg/zi; - etidronat – regim ciclic: 400 mg/zi 2 săptamâni în fiecare trimestru în alternanță cu un aport suplimentar de calciu 500 mg/zi;
- Boala Paget; - metastazele osoase în Neoplazii.	- se preferă administrarea parenterală discontinuă a bifosfonaților (i/m sau i/v).

EFICACITATEA CLINICĂ A BIFOSFONAȚILOR

Eficacitatea clinică
- stopează pierderea de masă osoasă; - scade riscul fracturilor; -↑ calitatea vieții; - nu există un consens referitor la durata tratamentului în osteoporoză; - beneficiu terapeutic după minim 3 ani. **Alendronatul şi risedronatul:** - sunt cei mai eficienți bifosfonați la pacienții cu osteoporoză; - au acțiune antiresorbtivă comparabilă; - contribuie la instalarea precoce a efectului, chiar în primul an; - după 3 ani: a) creşte masa osoasă; b) diminuă deformările şi tasările coloanei vertebrale; c) scade cu 40% incidența fracturilor osteoporotice; - alendronatul şi-a demonstrat o superioritate în tratamentul osteoporozei la bărbați; - risedronatul pare a avea o acțiune antiresorbtivă osoasă instalată mai rapid ca alendronatul; - forma galenică, cu administrarea săptămînală a alendronatului îi conferă un avantaj în vederea complianței la tratament; **Etidronatul:** - efect mai redus asupra prevenirii unei noi fracturi osteoporotice; - efect incert asupra scăderii riscului fracturii colului femural; - tinde să fie abandonat în tratamentul osteoporozei; **Pamidronatul şi ibandronatul:** - eficacitate insuficient documentată în tratamentul osteoporozei; - sunt recomandați în boala Paget şi metastazele osoase în neoplazii.

CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE BIFOSFONAȚILOR

Contraindicațiile	***Reacțiile adverse***
- sarcina; - lactația; - hipocalciemia; - insuficiența renală severă; - stenoză esofagiană; - anomaliile de evacuare esofagogastrică; - incapacitatea de a menține poziția ortostatică sau de a şedea în poziție verticală minim 30 min. după administrarea bifosfonaților.	a) dereglările digestive (dozo-dependente), deseori supărătoare: -dureri abdominale; -dispepsie; - greață; - diaree; - meteorism; - regurgitări acide; - gust metalic etc. b)afectarea esofagiană: - deglutiție dureroasă; - dureri retrosternale; - apariția sau agravarea arsurilor epigastrice; - eroziuni şi ulcerații esofagiene. Sunt caracteristice alendronatului, determinate frecvent de nerespectarea regulilor de administrare (folosirea săptămânală ameliorează toleranța digestivă şi creşte complianța la tratament). c)inhibarea mineralizării osoase cu: -risc de osteomalacie iatrogenă (etidronat); -efectul dispare la utilizarea ciclică a bifosfonatului.

PREPARATELE DE SUBSTITUȚIE
(estroprogestativele)

Mecanismul de acţiune şi efectul antiresorbtiv al estroprogestativelor

Mecanismul de acțiune	*Efectul antiresorbtiv*
- estroprogestativele + receptorii osteoclastelor → blochează sinteza enzimelor lizozomale implicate în resorbție → inhibă direct activitatea resorbtivă a osteoclastelor; - scade sinteza citokinelor (IL-1, IL-6) care activează resorbția osoasă; - creşte sinteza şi secreția factorului de creştere TGF-β→ inhibă resorbția osoasă; - creşte secreția de calcitonină,hormon antiresorbtiv.	- scade resorbția osoasă prin scăderea frecvenței de activare a ciclului de remodelare osoasă; - eficacitatea creşte la un turnover accelerat de remodelare osoasă (fapt constatat la femeile după menopauză); - contribuie la menținerea sau creșterea masei osoase; - scade riscul fracturilor, îndeosebi celor vertebrale şi radiale.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE AL ESTROPROGESTATIVELOR

Indicațiile	*Particularitățile de selectare şi utilizare*
-prevenirea osteoporozei în postmenopauză	- se indică estrogenii sau în asociere cu progestativele; - se consideră tratament de primă intenție; - scade pierderea osoasă, dacă utilizarea preparatelor se incepe în primii 3 ani după instalarea menopauzei; - pentru reducerea incidenței fracturilor osteoporotice tratamentul estrogenic trebuie administrat minimum 5 ani.
-tratamentul osteoporozei confirmate la femeile în menopauză	- terapie de a doua alternativă după bifosfonați şi raloxifen; - creşte uşor masa osoasă, îndeosebi la nivelul radiusului şi coloanei vertebrale; - scade incidența noilor tasări vertebrale;
-tratamentul osteoporozei confirmate la pacienții în vîrstă (peste 70 ani)	-este o alternativă terapeutică controversată sub 2 aspecte: a) se reduce complianța la tratament din cauza mastodiniilor şi fobiei de cancer mamar; b) eficacitate redusă în scăderea fracturilor colului femural.

MODULATORII SELECTIVI AI RECEPTORILOR ESTROGENICI

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Clasificarea	Generația I – clomifen, tamoxifen; Generația II – raloxifen
Mecanismul de acțiune	- acționează ca agoniști selectivi ai receptorilor estrogenici: a) la nivelul țesutului osos (îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale)unde manifestă efect antiresorbtiv; b) la nivelul sistemului cardiovascular cu ↓ nivelului colesterolului şi LDL; - acționează ca antagoniști ai receptorilor estrogenici la nivelul glandei mamare şi endometrului →↓ riscul cancerului de sân şi al carcinomului uterin.
Efectul antiresorbtiv	Raloxifenul, administrat în doza de 60 mg/zi timp de mai mulți ani: - ↑ densitatea minerală osoasă la nivelul coloanei vertebrale; - încetinește turnover-ul osos (efect mai slab ca la estrogeni); - previne pierderea de masă osoasă la nivelul extremității superioare a femurului şi scheletului în ansamblu; ↓ riscul tasărilor şi fracturilor vertebrale primare şi repetate;
Alte efecte	Raloxifenul: - efect antiestrogenic la nivelul sânilor (nu produce discomfort şi tensiune mamară ca estrogenii) şi uterului (nu produce hiperplazie endometrială, sângerări vaginale şi ↓ riscul carcinomului uterin); - efect hipolipemiant prin ↓ colesterolului, LDL fără a modifica trigilceridele şi HDL; - nu ameliorează simptoamele urogenitale şi vasomotorii asociate deficitului estrogenic din menopauză.
Indicațiile şi regimul de dozare	Raloxifenul este recomandat: - în profilaxia şi tratamentul osteoporozei din menopauză; - ca medicație de primă intenție sau alternativă a terapiei hormonale de substituție pentru prevenirea şi tratamentul fracturilor vertebrale non-traumatice la femeile în menopauză. Raloxifenul se administrează intern câte 60 mg/zi în priză unică, indiferent de mese, timp de câțiva ani.
Contraindicațiile	Raloxifenul este contraindicat în: - accidente tromboembolice venoase actuale sau recente; - imobilizarea prelungită la pat; - insuficiența hepatică şi renală severă; - hipersensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	- bufeuri de căldră (îndeosebi în primele luni); - edeme periferice; - crampe musculare la nivelul gambelor; - trombocitopenie uşoară; - tromboembolie venoasă
Farmacocinetica	Raloxifenul: - absorbție rapidă după administrarea internă; - se distribuie larg în organism; - se cuplează intens cu proteinele (peste 95%); - se metabolizează intens prin glucuronoconjugare la primul pasaj hepatic; - se elimină preponderent prin scaun şi în proproție redusă prin urină

FLUORURILE UTILIZATE ÎN OSTEOPOROZĂ

Parametrii	*Caracterizarea fluorurilor*	
Mecanismul de acțiune	-acțiune directă stimulatoare asupra osteoblasteor şi formarea țesutului osos; -restabilirea deficitului fluorului cu stimularea osteoblastelor.	
Efectele	- stimularea osteoblastelor cu intensificarea proliferării lor; - favorizarea mineralizării oaselor; - formarea apatitelor stabile cu ↑rezistenței la resorbția indusă de osteoclaste; - cel mai esențial ↑ densitatea țesutului osos; -stabilizează cristalele de hidroxiapatită; - inhibă enzimele şi respirația tisulară; - inhibă glicoliza anaerobă; - inhibă glicoliza în eritrocite; - manifestă proprietăți anticoagulante; - ↓ formarea lactatului şi acizilor de microorganisme.	
Indicațiile	- osteoporoza postmenopauză; - osteoporoza senilă; - osteoporoza steroidiană; - osteoporoza în metastazele tumorale; - profilaxia cariei dentare; - paste dentare curativ-profilactice (↓ hipersensibilitatea smalțului şi formarea cariilor).	
Regimul de dozare	**Natriu fluorid** (NaF) – comprimate 0,5 (conțin 1,1-2,2 mg F): - la adulți – 1 comprimat de 3-4 ori/zi, între mese; - la copii – ½ comprimat 3-4-ori/zi, între mese; **Vitafluor** – flacoane 1ml – NaF 0,22 mg, 0,002 mg ergocalciferol, 12 mg acid ascorbic: - la copii pentru profilaxia cariei în regiunile cu deficit de F câte ¼-1linguriță/zi, în timpul sau după masă timp de o lună (6 cure pe an). **Monofluorfosfatul disodic (tridin):** - 1-2 comprimate masticabile de 3 ori/zi (30-60 mg/zi) în osteoporoza primară (nu mai puțin de 1 an); **Osina** - câte 80 mg/zi (40 mg dimineața şi 40 mg seara), timp de 4-6 luni, apoi în doze de întreținere cu vitamina D şi preparate de Ca – în osteoporoza senilă, postmenopauză şi steroidă	
Contraindi-cațiile	**Osina** - insuficiența renală şi hepatică; - perioada de creştere; - graviditatea, lactația.	**Monofluorfosfatul disodic:** - insuficiența renală; - graviditatea, lactația; - copii; - hipercalciemie, hipercalciurie.
Reacțiile adverse	- la doze mari – dereglarea patologică de formare a țesutului osos cu microfracturi; - fluoroză (sclerozarea coloanei vertebrale, osteomalacie, dereglări neurologice); - dereglări gastro-intestinale; - sindrom osteo-articular (dureri în călcîi, mai rar în genunchi, articulația coxo-femurală); În cazul intoxicațiilor cu insecticide ce conțin fluor survin: - iritarea mucoaselor cu greață, hipersalivație; - simptome sistemice: a) iritabilitate; b) hipotensiune arterială (inhibă centrul vasomotor, cardiotoxicitate); c) hipoglicemie, hipocalcemie; d) stop respirator şi cardiac	

PREPARATELE FOSFORULUI ÎN OSTEOPOROZĂ

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Preparatele	Intern: calciu glicerofosfat; cerebrolecitină; fitină; I/v – infos, hiperfos.
Farmacodinamia	- intensifică mineralizarea oaselor; - contribuie la formarea compuşilor organici; - ↑ formarea 2,3-difosfogliceratului în eritrocite şi miocite; - sub formă de acid ortofosforic participă în: a) sistemele bufer ale organismului; b) menținerea presiunii osmotice a lichidelor organismului; - mențin echilibrul dintre fosforul cristalin din oase şi compuşii organici ai fosforului (fosfolipide, acizi nucleici); Oseina-hidroxiapatită (osteogenon): -stimulează osteoblastele; - inhibă osteoclastele; - ↑ absorbția Ca şi fixarea lui în oase.
Indicațiile	- profilaxia cariei; - tratamentul paradontozei; - profilaxia şi tratamentul osteoporozei primare şi secundare; - corecția dereglărilor metabolismului Ca şi fosforului în timpul gravidității, lactației; - accelerarea consolidării fracturilor; - suport mineral la copii la retenția erupției dinților.

PREPARATELE CALCIULUI

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Preparatele	- calciu gluconat; calciu glicerofosfat, calciu hidroxid - calciu-D3, vitrum osteomag, vitrum mag, - calciu sandoz, calciu sedico, vitacalcin, calcopel
Indicațiile	- osteoporoza şi osteomalacia; - hipocalciemia de diferită geneză; - stări cu necesitate crescută în Ca – copii, graviditate, lactație; - reacții şi maladii alergice (tratament de susținere); - hemoragii; - intoxicații acute cu magneziu, barbiturice, fluor; - procese inflamatorii şi exudative
Contraindicațiile	- hipercalciemie, hipercalciurie; - hipokaliemie; - glicozide cardiace i/v; - tromboze; - aritmii, hipertensiune arterială gravă; - nefrolitiază, urolitiază, afecțiuni renale grave; - ateroscleroză marcată; - supradozarea vitaminei D; - hipersensibilitate la calciu.
Reacțiile adverse	- i/v, i/m – necroze; - intern şi i/v – greață, vomă, diaree sau constipație, dureri în epigastru; - i/v – bradicardie, rar – fibrilație ventriculară; - supradozare – slăbiciune generală, anorexie, greață, vomă, depresia S-T, ↓ Q-T, atonie intestinală, comă

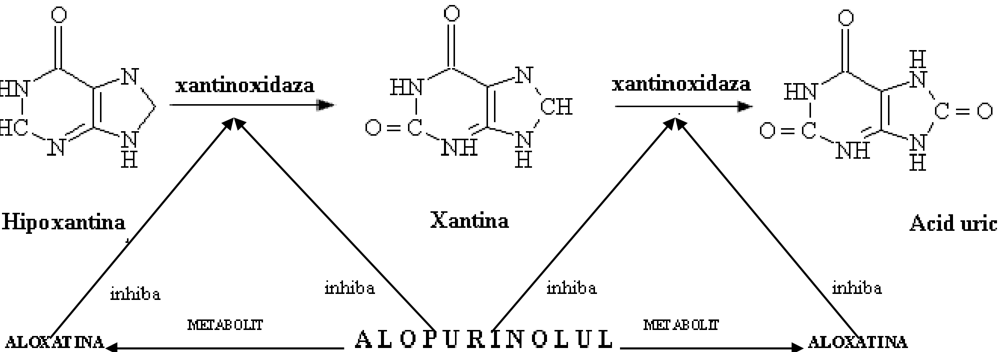
REMEDIILE ANTIGUTOASE
sunt remedii ce inhibă formarea acidului uric sau sporesc eliminarea lui.

Clasificarea preparatelor antigutoase

A. Preparatele utilizate în criza gutoasă	**B. Preparatele utilizate în profilaxia gutei**
1. cu acțiune specifică - ***colchicină*** **2. cu acțiune nespecifică** a) **antiinflamatoare nesteroidiene** - ***indometacină*** - ***diclofenac*** - ***fenilbutazonă*** - ***ibuprofen*** b) **antiinflamatoare steroidiene** - ***prednisolon*** - ***triamcinolonă*** - ***metilprednisolon*** - ***dexametazonă***	1. **Uricoinhibitori (uricostatice)** - ***alopurinol*** - ***acid orotic*** **2. uricozurice (uricoeliminatorii)** - ***probenecid*** - ***etebenicid*** - ***sulfinpirazonă*** - ***benzbromaronă*** **3 uricolitice** - ***uratoxidază*** - ***hepatocatalază***

URICOINHIBITORII
(uricostaticele)
sunt remedii, ce inhibă formarea acidului uric în organism, scăzând consecutiv uricemia şi eliminarea urinară a acidului uric.

Mecanismul de acțiune



COLCHICINA

Mecanismul de acțiune	Efectele farmacologice	Farmacocinetica	Dozarea
- este precizat incomplet; - se leagă de tubulină şi inhibă polimerizarea acestei proteine; - împiedică formarea fusului şi inhibă mitoza în metafază; - acționează citotoxic electiv asupra leucocitelor polimorfonucleare şi macrofagelor, diminuând procesul de migrare şi acumulare a acestor celule în articulația afectată, ca şi secreția metaboliților proinflamatori; - se produce o creştere a pH-ului local, datorită limitării formării de acid lactic de către celulele inflamatorii, ceea ce favorizează rămânerea uratului în soluție şi respectiv împiedică depunerea cristalelor în articulație; - inhibă formarea leucotrienei B_4.	<u>Cu semnificație clinică:</u> - acțiunile analgezică şi antiinflamatoare pronunțate în criza gutoasă. <u>Fără semnificație clinică</u> - scade t° corpului; - stimulează centrul vasomotor; - potențează efectul deprimantelor centrale; - potențează simpatomimeticele (poate mări PA); - stimulează motilitatea gastro-intestinală; - inhibă eliberarea histaminei; - inhibă secreția insulinei.	- se absoarbe repede, dar incomplet; - este parțial biotransformată în ficat; - realizează concentrația plasmatică maximă peste 0,5-2 ore; - $T_{1/2}$ - 1 – 1,5 ore; - se elimină prin bilă şi scaun sub formă de metaboliți dezacetilați; - prin urină se elimină în proporție de 5-20% sub formă neschimbată.	<u>În criza gutoasă şi procesele inflamatorii acute:</u> **I zi** – câte 1mg (un compr.) de 3 ori /zi; **a II şi a III zi** - câte 1mg de 2 ori /zi; **a IV zi** şi ulterior – câte 1mg / zi (seara). <u>În guta cronică:</u> Se administrează câte 1mg / zi (seara). <u>Profilaxia crizelor gutoase:</u> Se administrează câte 1mg / zi (seara), timp de 3 luni.

ALOPURINOLUL

Mecanismul de acțiune	Efectele	Indicațiile	Dozarea
- efectul alopurinolului se datoreşte blocării formării metabolice a acidului uric prin inhibarea competitivă a xantinoxidazei şi inhibarea necompetitivă prin metabolitul alopurinolului – aloxantina (oxipurinolul), acțiunea căruia este mai slabă, dar de durată mai lungă; - blocarea formării acidului uric determină scăderea uricemiei, favorizează dizolvarea cristalelor de urat din tofii gutoşi; - eliminarea urinară a uratului scade și apar hipoxantina şi xantina.	1. micşorează concentrația acidului uric în sânge (uricemia) cu: - facilitarea dizolvării cristalelor din tofii gutoşi; - prevenirea instalării artritei gutoase cronice; 2. micşorează eliminarea prin urină a acidului uric cu: - inhibarea formării calculilor de acid uric; - prevenirea dezvoltării nefropatiei gutoase; - apariția în urină a hipoxantinei şi xantinei.	- hiperuricemii primare sau secundare; - guta cu tofi şi artrită, în prezența nefropatiei şi/ sau a calculozei uratice; - stările de hiperuricemie, provocate de distrugerea celulară masivă în unele boli canceroase: leucemii, limfoame etc.; - chimioterapie şi radioterapie; - psorias; - terapia masivă cu glucocorticoizi etc.	- alegerea dozei în dependență de nivelul uraților în sânge; - la adulți, în gută de gravitate uşoară – câte100 – 200mg/zi, gravitate medie – câte 300 – 600mg /zi, în stări grave câte 700 – 900mg/zi; - la copii – câte 10 – 20 mg/kg pe zi.

Contraindicațiile	A. Reacțiile adverse	Farmacocinetica
- criza acută de gută; - sarcină şi lactație; - insuficiență hepatică şi renală gravă; - hipersensibilitate la preparat	- Dereglări digestive: greață, epigastralgii (îndeosebi pe stomac gol), diaree; - Reacții alergice: erupții cutanate papuloeritematoase,pruriginoase; dermatită exfoliativă (cu fenomene de vasculită, febră), sindromul Stevens–Johnson; - Reacţii de hipersensibilitate (febră, erupţii cutanate, eozinofilie, adenopatii, artralgii); - Rar: cefalee, vertij, depresie medulară, alopecie, ginecomastie; - Creşterea tranzitorie a transaminazelor.	- absorbție rapidă şi bună cu o biodisponibilitate de 80 – 90%; - C_{max} peste 0,5-1,5 ore; - difuziune largă în țesuturi cu excepția țesutului cerebral; - metabolizare intensă în ficat cu formarea aloxantinei (oxipurinolului) – metabolit cu activitate mai mică dar mai durabilă; - se elimină prin urină: alopurinol – 10 – 30% neschimbat şi aloxantină; - $T_{0,5}$ la alopurinol – 1 – 3 ore, iar la aloxantină – 18 – 30 ore (se reabsoarbe tubular).

URICOZURICELE

sunt remedii ce cresc eliminarea urinară a acidului uric prin împiedicarea reabsorbției tubulare renale

Parametrii	Probenecidul	Sulfinpirazona
Particularitățile şi mecanismul de acțiune	- este un derivat sulfonamidobenzoic; - este un acid organic slab; - interferă mecanismul transportor pentru anioni de la nivelul tubului contort proximal, micşorând consecutiv reabsorbția acidului uric.	- este un metabolit activ al fenilbutazonei; - are proprietăți antiagregante plachetare; - în doze terapeutice inhibă mecanismul transportor, care asigură reabsorbția tubulară a acidului uric; - în doze mici inhibă secreția acidului uric, micşorând eliminarea lui.
Farmacocinetica	- se absoarbe bine şi complet din intestin; - concentrația plasmatică maximă peste 2 –3 ore; - 85 – 95% se leagă cu proteinele plasmatice; - $T_{1/2}$ - 6 – 12 ore; - în organism se metabolizează activ prin glucuronoconjugare şi hidroxilare; - se elimină prin urină sub formă de glucuronoconjugați şi derivați hidroxilați (rețin proprietatea uricozurică).	- se absoarbe complet din intestin; - 98 – 99% se leagă cu proteinele plasmatice; - perioada de înjumătățire constituie 2- 5 ore; - în organism parțial se metabolizează, formând un metabolit activ (derivatul p-hidroxi cu $t_{1/2}$ – 60 min.); - se elimină prin urină, în parte sub formă neschimbată.
Dozarea	- se administrează câte 250mg de 2 ori/zi sau 500mg o dată/zi timp de 1-2 săptămâni; - apoi se continuie cu 500mg de 2 –3 ori/zi; - în I săptămână poate fi asociat cu 1mg colchicină sau 400mg fenilbutazonă.	- Inițial, se administrează câte 50mg de 2 ori/zi (la mese); - apoi doza se creşte (la interval de o lună) cu câte 100mg până la 400mg/zi; - în acest timp, se asociază o doză de întreținere (1mg/zi) de colchicină.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIGUTOASELOR

Preparatele	**Manifestările**
Colchicina	- tulburări digestive: greață, vomă, dureri abdominale, diaree, gastroenterită hemoragică; - deshidratare, şoc; - afectare renală cu hematurie şi oligurie; - dureri („arsuri") ale gâtului; - deprimarea SNC; - leucopenie, urmată uneori de leucocitoză; - agranulocitoză, anemie aplastică; - alopecie.
Alopurinol	- erupții cutanate papuloeritematoase pruriginoase; - fenomene dispeptice: epigastralgie, greață, diaree; - dermatită exfoliativă, necroliză epidermică; - sindrom toxic grav cu vasculită; - deprimarea eritropoezei, eozinofilie, agranulocitoză, anemie aplastică, trombocitopenie; - febră, artralgii, limfoadenopatii; - hepatită granulomatoasă; - nefrită interstițială; - nevrită periferică; - colangită acută; - creşterea tranzitorie a transaminazelor serice.
Probenicid	- fenomene dispeptice: greață (8 – 10%); - erupții cutanate şi alte reacții alergice; - disfuncție renală şi hepatică; - sindrom nefrotic (rareori); - anemie aplastică; - excitația sistemului nervos.
Sulfinpirazona	- tulburări digestive (rar); - ulcer, hemoragii gastro-intestinale (foarte rar); - erupții cutanate, febră; - anemie, leucopenie; trombocitopenie, agranulocitoză; - afectare toxică a ficatului şi rinichilor.
Benzbromarona	- reacții alergice cutanate; - diaree (până la 5%); - acutizarea gutei.

Farmacologia colchicinei

Parametrii	Colchicina
Mecanismul de acțiune	Colchicina + tubulina (proteină din microtubulii celulari) → inhibă activitatea polinuclearelor neutrofile (diapedeza, fagocitoza etc.)
Efectele antiinflamatoare:	- inhibă migrarea leucocitelor spre focarul inflamator; - reduce fagocitoza cristalelor de acid uric; - blochează metabolismul polinuclearelor din zona inflamată; - împiedică eliberarea enzimelor lizozomale şi a mediatorilor proinflamatori
Indicațiile	- *tratamentul crizei de gută;* - *prevenirea crizelor de gută;* - *alte: - artrita acută la bolnavii cu sarcoidoză, sclerodermie,* *- poliartrita reumatoidă.*
Contraindicațiile	- insuficiență renală avansată; hemopatii maligne (supraveghere strictă în caz de tratament cu citostatice) - sarcină şi lactație; - maladii hepatice avansate;
Reacțiile adverse	- dereglări digestive funcționale: greață, vomă, dureri abdominale intense, diaree; - tulburări hematologice: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică; - dereglări sexuale: azospermie, cicluri anovulatorii; - reacții alergice: erupții cutanate; - diverse: alopecie, necroză locală la injectarea paravenoasă. - În caz de supradozare: simptoame digestive marcate, deshidratare, stare de şoc, anurie, convulsii, deprimare respiratorie.
Farmacocinetica	- absorbție rapidă, însă incompletă; - Cmax peste 0,5-2 ore; - difuzează larg în țesuturi, îndeosebi în leucocite; - efectul nu corelează bine cu concentrația plasmatică; - se metabolizează extensiv în ficat, prin dezacetilare; - eliminarea: preponderent sub formă de metaboliți prin bilă, scaun şi doar 5-30% - neschimbată; - $T_{0,5}$ în plasmă – 1-1,5 ore, în leucocite – 1-2 săptămâni.
Regimul de dozare	În criza de gută se recomandă în prima zi - 1 mg de 3 ori/zi, a 2-a şi a 3-a zi câte 1 mg dimineața şi seara, din a 4-a zi - câte 1 mg seara. Uneori, se poate administra o doză inițială de 1 mg, apoi câte 0,5 mg la fiecare 2-3 ore până la dispariția durerilor sau apariția gastralgiilor (de regulă, doza nu depăşeşte 4 mg, rar până la 10 mg) cu repetarea ulterioară la necesitate, nu mai devreme de 3 zile. Preparatul se poate injecta i/v a câte 1,5-2 mg în 30 ml ser fiziologic, lent, timp de 20 minute, pentru profilaxia aritmiilor cardiace. În profilaxia accesului de gută se indică câte 0,5-1 mg seara (în cazul acceselor fecvente). În cazul tratamentului cu uricozurice sau uricoinhibitorii se recomandă câte 1 mg seara (sau 0,5mg 2-3 ori/zi) până la dispariția tofilor gutoşi sau şi mai durabil (2-6 luni). În cazul pericolului de crize gutoase la pacienții supuşi inervențiilor chirurgicale, colchicina se poate prescrie timp de câteva zile.

URICOZURICELE (URICOELIMINATOARELE)

Parametrii	Caracterizarea uricozuricelor
Mecanismul de acțiune	Probenecidul, sulfinpirazona şi benzbromarona inhibă reabsorbția acidului uric la nivelul tubilor proximali cu facilitarea eliminării lui şi diminuarea uricemiei.
Efectele farmacodinamice	-facilitează eliminarea urinară a acidului uric (uricozuria); -micşorează nivelul acidului uric în sânge (uricemia); -mobilizează urații din țesuturi, cu creşterea concentrației acidului uric (ce poate acutiza guta până la accese); -potența uricozurică şi durata efectului, în funcție de preparat, descreşte astfel: benzbromaronă (24-48 ore) >sulfinpirazonă (12 ore)>probenecid (12 ore); -inhibă secreția tubulară a benzilpenicilinei (probenecid); -posedă acțiune antiagregantă (sulfinpirazonă);
Indicațiile	- tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală (probenecid, sulfinpirazonă); - tratamentul de fond al gutei cronice cu funcția renală normală şi scăzută (benzbromaronă); - tratamentul hiperuricemiei simptomatice (benzbromaronă, probenecid); - endocardita streptococică (probenecidul ca adjuvant în tratamentul cu benzilpeniclină).
Contraindicațiile	- criza de gută; - sarcină (sulfinpirazonă, benzbromaronă); - ulcer gastroduodenal evolutiv (probenecid, sulfinpirazonă); - afecțiuni renale (probenecid, sulfinpirazonă); - insuficiență hepatică (sulfinpirazonă); - hiperuricemie în hemopatiile maligne (probenecid, benzbromaronă); - deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (probenecid); - hiperuricemie prin hiperproducție de acid uric (probenecid).
Reacțiile adverse	- tulburări digestive (anorexie, greață, epigastralgii, hemoragii digestive, diaree); - reacții alergice cutanate; - risc de litiază urică şi colici renale; - risc de declanşare a crizelor gutoase; - depresie medulară (sulfinpirazonă); - anemie hemolitică (probenecid, în deficit de G-6-FDH).
Farmacocinetica	- absorbție bună şi completă; - se cuplează intens cu proteinele (85-95%); - se metabolizează preponderent (probenecid) sau parțial, cu formarea de metaboliți activi (sulfinpirazonă, benzbromaronă); - se elimină urinar sub formă de metaboliți (probenecid) sau nemodificată (sulfinpirazonă) şi prin bilă (benzbromaronă); - $T_{0,5}$ – 4-12 ore (probenecid), 2-4 ore (sulfinpirazonă), 3-14 ore (benzbromaronă şi benzaronă).
Regimul de dozare	Probenecidul, ca uricozuric, se administrează câte 0,5 de 2 ori/zi, timp de 1-2 săptămâni, apoi câte 1-1,5 g/zi, iar la nevoie până la 3 g/zi. În endocardita streptococică, se asociază la tratamentul cu benzilpenicilină câte 0,5 g la 6 ore (2 g/zi) la adulți şi 0,5-1g/zi la copii peste 2 ani. Sulfinpirazona se prescrie câte 50 mg 2 ori/zi, apoi se creşte lent, cu 100 mg/lună până la o doză de 400 mg/zi . Pentru prevenirea crizei gutoase se asociază cu colchicina 1mg/zi. Benzbromarona se indică câte 100 mg/zi, într-o priză unică.

URICOLITICELE

Parametrii	Caracterizarea uricoliticelor
Mecanismul de acțiune.	Uratoxidaza reprezintă o enzimă proteolitică care activează transformarea acidului uric în alantoină solubilă ce se elimină uşor prin urină. Efectul este rapid şi durabil.
Indicațiile.	Ca tratament de urgență al hiperuricemiei severe în: - guta cronică severă tofacee; - hemopatii maligne (în tratamentul cu citostatice); - insuficiență renală la pacienții cu hemodializă (înaintea şedinței).
Contraindicațiile	- sarcină; - hipersensibilitate la preparat.
Reacțile adverse	- reacții alergice: erupții cutanate, bronhospasm, edem Quincke, şoc anafilactic; - crize acute de gută (se asociază cu colchicina).
Regimul de dozare	Se indică cîte 1 ml (1000 un.) i/m sau i/v o dată pe zi, timp de 12 zile, după ce se continuă cu hipouricemiante orale.

REMEDIILE ANTIATEROSCLEROTICE

Preparate utilizate în profilaxia şi tratamentul aterosclerozei şi complicaţiilor ei (boala ischemică a cordului, ictusul etc.)

CLASIFICAREA FENOTIPICĂ A DISLIPIDEMIILOR PRIMARE (DUPĂ FREDRICKSON; LIPOVEȚKII B.M., 2000)

Fenotipul	Colesterolul total	Chilomicronii	VLDL	IDL	LDL	Trigliceridele
I	+	++			mici	+++
IIa	++		N		++	N
IIb	++		++	+	++	++
III	++	+	+	++	mici	++
IV	+		++		N	++
V	+	++	++		mici	++

Notă: VLDL – lipoproteinele de densitate foarte joasă; IDL – lipoproteinele intermediare; LDL-lipoproteinele de densitate joasă

CLASIFICAREA FENOTIPICĂ (DUPĂ FREDRICKSON) CU EXPRIMAREA ATEROGENITĂȚII ŞI FRECVENȚEI LIPOPROTEIDEMIILOR (DUPĂ DLANAŞIA P.H. ETC., 2000)

Tipul	Colesterolul total	Trigliceridele	↑ lipoproteidelor	Aterogenitatea	Incidența
I	N	↑↑↑↑	chilomicronii	Nu este confirmată	<1 %
II a	↑↑	N	LDL	+++	10 %
II b	↑↑	↑↑	LDL şi VLDL	+++	40 %
III	↑↑	↑↑	IDL	+++	<1 %
IV	N sau↑	↑↑↑	VLDL	+	45 %
V	↑↑	↑↑↑↑	Chilomicronii şi VLDL	+	5 %

Notă: VLDL – lipoproteinele de densitate foarte joasă; IDL – lipoproteinele intermediare; LDL-lipoproteinele de densitate joasă

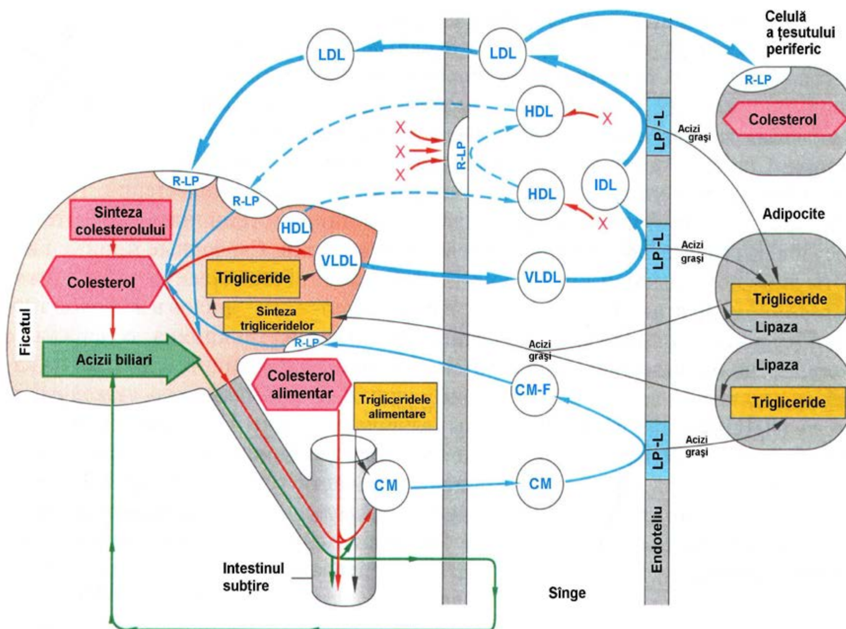
MALADIILE ŞI MEDICAMENTELE RESPONSABILE DE DEZVOLTARA DISLIPIDEMIILOR (DUPĂ KONSTANTINOV V.O., 2000)

Maladia/starea patologică	*Hipercolesterolemia*	*Hipertrigliceridemia*
1	2	3
Hipotiroidismul	+	+
Diabetul zaharat		+
Sindromul nefrotic	+	+
Insuficiența renală cronică		+
Afecțiunile hepatice cronice (preponderent ciroza biliară)	+	+
Colestaza	+	
Alcoolismul, abuzul de alcool		+
Uremia		+
Porfiria acută	+	+
Mielomatoza	+	+
Infiltrarea lipidică (lipodistrofia)		+
Glicogenozele		+
Deficitul hormonului de creştere	+	
Hipopituitarismul		+

1	2	3
Gamapatia monoclonală	+	+
Sindromul Cuşing	+	+
Pancreatita		+
Eritematoza sistemică		+
Bulimia		+
Anorexia neurogenă	+	
Obezitatea		+
Dieta bogată în acizi graşi saturați	+	
Dieta bogată în glucide		+
Graviditatea		+
Utilizarea medicamentelor		
Diureticele tiazidice	+	+
Beta-adrenoblocantele		+
Estrogenii		+
Progestativele	+	
Androgenii	+	
Corticosteroizii	+	+
Retinoizii	+	+
Antiretroviralele inhibitoare ale proteazei	+	+

PREPARATELE HIPOLIPEMIANTE

Preparate care reduc către valorile normale nivelul crescut al lipoproteinelor şi lipidelor din sânge



Căile de transformare a lipoproteinelor. CM – chilomicronii; VLDL – lipoproteine cu densitate foarte mică; LDL – lipoproteine cu densitate mică; HDL – lipoproteine cu densitate mare; IDL – lipoproteine cu densitate intermediară, CM-F – fragmente de chilomicroni, R-LP-– receptorii lipoproteici; LP-L – lipoproteinlipaza; C– colesterol (după D.A.Harchevici, 2008).

CLASIFICAREA ANTIATEROSCLEROTICELOR

I. Remedii hipolipidemiante	- lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastina, atorvastatina, rozuvastatina - colestiramina, colestipol; - acid nicotinic, piridinolcarbinol, - clofibrat, bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil; - probucol, tocoferol, acid ascorbic;
II. Remedii endoteliotrope (angioprotectoare)	- parmidina, piricarbat, etamsilat, dobesilat de Ca, acid ascorbic, rutozid
III. Remedii lipotrope:	- colina, metionina, triptofan, inozitol, acid tioctic, cianocobalamina
IV. Antioxidanții	- probucol, tocoferol, acid ascorbic.

CLASIFICAREA HIPOLIPEMIANTELOR

I. DUPĂ APARTENENȚA DE GRUPĂ

Grupele	***Preparatele***
1. Fibrații	clofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, gemfibrozil
2. Statinele	lovastatină, simvastatină, pravastatină, fluvastatină, atorvastatină, rozuvastatină, pitavastatină
3. Preparatele acidului nicotinic	ac.nicotinic, piridinolcarbinol, xantinol nicotinat, inozitol nicotinat
4. Răşinile anionice	colestiramină, colestipol
5. Preparatele acizilor graşi nesaturați	untură de peşte, linetol, arahiden
6. Antioxidanții	tocoferol, probucol, ac.ascorbic
7. Diverse grupe	beta-sitosterol, neomicină, dextrotiroxină, heparină, lipostabil, esențiale, preparate din usturoi, ezetimib

II. DUPĂ UTILIZAREA CLINICĂ

Grupele	***Preparatele***
I. Preparatele ce micşorează preponderent nivelul colesterolului (LDL) în ser	statinele, răşinele anionice, antioxidanții, dextrotiroxină, ezetimib
II. Preparatele ce micşorează preponderent nivelul trigliceridelor (VLDL) în ser	fibrații
III. Preparatele ce micşorează nivelul colesterolului şi trigliceridelor în ser	preparatele acidului nicotinic preparatele acizilor graşi nesaturați

III. DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

Grupele	***Preparatele***
1. Inhibarea lipoproteinlipazei țesutului adipos cu reducerea eliberării acizilor graşi	- fibrați; - preparatele acidului nicotinic.
2. Stimularea lipoproteinlipazei sanguine cu epurarea lipoproteinelor de densitate mică şi foarte mică	- fibrați; - preparatele acidului nicotinic; - heparina.
3. Inhibarea sintezei lipoproteinelor şi colesterolului în ficat	- statinele; - preparatele acidului nicotinic; - cetamifen; - probucol.
4. Diminuarea absorbției colesterolului şi accelerarea eliminării lui prin intestin	- răşinile anionice; - neomicina, ezetimib.
5. Activarea catabolismului şi eliminării lipidelor şi colesterolului din organism	- preparatele acizilor graşi nesaturați; - preparatele acidului nicotinic; - heparina.
6. Cu mecanism complex	- lipostabil; - preparatele din usturoi; - pantetina; - betaina.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ A PRINCIPALELOR TIPURI DE HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE

Tipurile de hiperlipoproteinemii		***Preparatele***
Tipul I	Hiperchilomicronemia (chilomicronemia primară sau familială, hiperlipemia primară). Chilomicronii ↑	Dieta
Tipul II	Hiperbetalipoproteinemia (hipercolesterolemia primară sau familială) LDL ↑ II a Homozigotă	Statine, rășini anionice, probucol, ac. nicotinic
	II b Heterozigotă	Sechestranții ac. biliari, statinele, acid nicotinic.
Tipul III	Dislipoproteinemia (disbetalipoproteinemia familială) LDL ↑ β - VLDL ↑ fragmente de CM ↑	Ac. nicotinic, fibrații.
Tipul IV	Hiperbetalipoproteinemia (hipertrigliceridemia familială, hiperlipemia familială) VLDL ↑	Ac. nicotinic, fibrații.
Tipul V	Hiperchilomicronemia hiperbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia combinată familială, hiperlipemia familială esențială) VLDL ↑ LDL ↑	Ac. nicotinic, fibrații. Ac. nicotinic, statine, rășini anionice preparatele acidului nicotinic.
	VLDL + LDL ↑	Ac. nicotinic, statine, fibrații.
LP (a) hiperlipoproteinemia		Ac. nicotinic.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE HIPOLIPEMIANTELOR

1. Diminuarea absorbției colesterolului, fixarea acizilor biliari şi accelerarea eliminării lor prin intestin	*rășinele anionice, neomicina, beta-sitosterolul, ezetimibul.*
2. Inhibarea lipoproteinlipazei țesutului adipos cu reducerea eliberării acizilor grași	*preparatele ac. nicotinic.*
3. Stimularea lipoproteinlipazei endoteliale	*fibrații, preparatele ac. nicotinic, heparina.*
4. Inhibarea HMG-CoA-reductazei cu diminuarea sintezei colesterolului	*statinele.*
5. Activarea captării lipidelor și lipoproteinelor de către ficat prin stimularea sintezei receptorilor pentru lipoproteine	*statinele, fibrații, rășinile anionice.*
6. Inhibarea sintezei și secreției VLDL cu diminuarea nivelului lor în ser	*fibrații preparatele ac.nicotinic, statinele.*
7. Diminuarea nivelului LDL în ser	*statinele, fibrații, rășinile anionice, preparatele ac.nicotinic.*
8. Intensificarea catabolismului colesterolului în organism	*preparatele acizilor grași nesaturați, dextrotiroxina.*
9. Creșterea lipoproteinelor antiaterogene (HDL)	*fibrații, preparatele ac. nicotinic, statinele.*
10. Inhibarea proceselor de oxidare a lipidelor	*antioxidanții.*

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A GRUPELOR DE HIPOLIPEMIANTE

Grupa	*Preparatele și dozele*	*Influența asupra lipidelor*	*Contraindicațiile*	*Reacțiile adverse*	*Frecvența reacțiilor adverse*
Statinele	atorvastatina (10-80 mg); lovastatina (20-80 mg); pitavastatina (2-4 mg); pravastatina (20-40 mg); rozuvastatina (10-40 mg); simvastatina (5-80 mg); fluvastatina (20-80 mg).	LDL- ↓18-55% HDL- ↑ 5-15% TG - ↓ 7-30%	*Absolute* – maladii active sau cronice ale ficatului. *Relative*- utilizarea concomitentă a altor medicamente	Miopatia; creşterea enzimelor hepatice.	~ 1%
Sechestrantele acizilor biliari (răşinile anionice)	colestiramina (4-16 g); colestipol (5-20 g).	LDL- ↓15-30% HDL- ↑ 3-5% TG – nu modifică sau ↑	*Absolute:* disbetalipoproteinemia; TG > 400 mg/dl. *Relative:* TG > 200 mg/dl.	Dereglări digestive: constipație, ↓ absorbției altor medicamente.	20%
Acid nicotinic	1-3 g	LDL -↓ 5-25% HDL- ↑ 15-35% TG – ↓ 25-50%	*Absolute* . hepatite cronice; guta forma gravă; *Relative:* diabet zaharat; hiperuricemia; boala ulceroasă	Bufeuri; hiperglicemie; hiperuricemie; acutizarea gutei; dereglări digestive; hepatotoxicitate.	50-80%
Fibrații	gemfibrozil (600 mg x 2) fenofibrat (200 mg) clofibrat (1000 mg x 2)	LDL -↓ 5-20% HDL- ↑ 10-25% TG – ↓ 20-50%	*Absolute:* afecțiuni hepatice şi renale grave.	Dispepsii; colecistită calculoasă; miopatie.	11-20%
Inhibitorii absorbției colesterolului	ezetimib (10 mg)	LDL -↓ 5-25% HDL- ↑ 2-3% TG – ↓ 6-11%	*Relative:* afecțiunile hepatice	Cefalee; dureri abdominale; diaree.	

ACȚIUNEA MEDICAȚIEI HIPOLIPIDEMIANTE ASUPRA CONCENTRAȚIILOR LIPIDELOR ŞI LIPOPROTEINELOR ÎN PLASMA SANGUINĂ

Preparatele	*Colesterolul*	*Trigliceridele*	*VLDL, (pre-β-LP)*	*IDL, (β-LP)*	*LDL, (β-LP)*	*HDL, (α-LP)*
Clofibrat	↓ sau →	↓	↓	↓	↓ sau →	→ sau ↑
Lovastatină	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Acid nicotinic	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Probucol	↓	→	→	→	↓	↓
Colestiramină	↓	→ sau ↑		→	↓	→

Notă: ↑ - mărirea; ↓ - micşorarea; → - lipsa schimbărilor.

INHIBITOARELE HMG-COA REDUCTAZEI (STATINELE)

Statinele sunt substanţe naturale, produse de anumite ciuperci sau analogi de sinteză. Sunt preparate de primă alegere în stările de hipercolesterolemie.

CLASIFICAREA STATINELOR

I. după proveniență	A. compuşi naturali – lovastatina; B. semisintetici – simvastatina, pravastatina; C. sintetice – fluvastatina, atorvastatina, rozuvastatina.
II. după eficacitate	A. cele mai eficace – rozuvastatina (↓ LDL 41-55%) B. eficace – atorvastatina (↓ LDL 34-51%) C. moderat efective – simvastatina, (↓ LDL 27-48%) D. slab eficiente - lovastatina, pravastatina, fluvastatina (↓ LDL 27-34%)
III. după lipofilitate	A. lipofile – lovastatina, simvastatina, fluvastatina B. hidrofile – pravastatina, rozuvastatina
IV. după generații	generația I – lovastatina, simvastatina, pravastatina; generația II – fluvastatina; generația III – atorvastatina; generația IV – rozuvastatina.
V. după forma medicamentoasă	A. promedicamente – lovastatina, simvastatina; B. medicamente active – pravastatina, atorvastatina, rozuvastatina, pitavastatina.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL STATINELOR

Mecanismul de acțiune al statinelor

Statinele inhibă competitiv hidroximetilglutaril-CoA reductaza (HMG-CoA-reductaza), enzimă care catalizează o reacție limitativă, care intervine precoce în biosinteza colesterolului la nivelul ficatului. Consecutiv scade nivelul colesterolului şi LDL.

statine → HMG CoA reductaza ↓; caroteni ↑; dolicoli ↑

Acetil CoA → HMG CoA → mevalonat → izopentil difosfat → famezil difosfat → squalen → lanosterol → colesterol

↓ izopentil ARN$_t$; ↓ ubiquinone

Sinteza colesterolului este numai parțial blocată, deoarece se produce o creştere compensatorie a cantității de HMG CoA reductază. Se constată, de asemenea, o creştere reactivă a numărului receptorilor LDL din ficat, cu epurare sporită a LDL şi, într-o oarecare măsură, a IDL şi VLDL. Nivelul VLDL se micşorează, probabil, şi datorită reducerii sintezei acestei fracțiuni lipoproteice

Mecanismul de acțiune al statinelor (după D.A.Harchevici, 2008)

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE STATINELOR

Indicațiile	Statinele reprezintă medicația de elecţie pentru corectarea hiperlipoproteinemiilor cu hipercolesterolemie: - hiperlipoproteinemiile de tip IIa şi IIb; - ca tratament adjuvant în hipercolesterolemia primară şi secundară şi în cea combinată cu hipertrigliceridemie; - angină pectorală stabilă – ca tratament de fond, pentru prevenirea accidentelor ischemice acute; - ca tratament auxiliar la coronarieni, pentru reducerea riscului de moarte subită şi încetinirea progresiei aterosclerozei; - profilaxia accidentelor cerebrovasculare. Eficacitatea diferitor compuşi este asemănătoare, există doar diferenţe de potenţă.
Contraindicațiile şi precauțiile statinelor	Statinele sunt contraindicate în: - creşterea transaminazelor de 3 ori şi mai mult; - hepatită activă; - graviditate şi lactație; - tratament la copii; - hipersensibilitate la statine. Precauțiile pentru utilizarea statinelor: - pacienții cu afecţiuni hepatice; - pacienții ce fac abuz de alcool; - femeile de vârstă reproductivă ce nu se protejează cu anticoncepţionale orale.
Efectele adverse	Statinele sunt de regulă bine suportate. Efectele nedorite posibile constau în: - hepatotoxicitate, cu creşterea transaminazelor hepatice şi creşterea creatinfosfokinazei; - dereglări digestive – dispepsie, constipație sau diaree, meteorism, greață, pancreatită; - dereglări musculare – mialgii, miozită, miopatii dozo-dependente, care pot progresa în rabdomioliză, în cazul asocierii cu fibrați, acid nicotinic, eritromicină şi claritromicină; - dereglări neurologice – cefalee, insomnie, convulsii; - reacții alergice – urticarie, erupții, vasculită, edem angioneurotic, necroliza epidermală toxică; - proteinurie; - anemie, trombocitopenie. Preparatele care cresc incidența miopatiei la asocierea cu statinele: - antibioticele macrolide (eritromicina, claritromicina, azitromicina); - amiodarona; - verapamilul; - warfarina; - fibrații (clofibrat, bezafibrat etc.); - preparatele antiretrovirale (SIDA) – inhibitorii proteazei (amprenavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir); - acidul nicotinic, ciclosporina; - sucul şi fructele de grapefrut; - antimicoticele (azolii – ketoconazol, fluconazol etc.).

FARMACOCINETICA STATINELOR

CARACTERIZAREA FARMACOCINETICĂ A STATINELOR

Preparatul	*Metabolizarea prin sistemul CYP P450*	*Metaboliți activi*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Calea de eliminare*	*Biodisponibilitatea (%)*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Lovastatina	da	da	95	rinichi/ficat	5	3
Simvastatina	da	da	95-98	rinichi/ficat	5	2
Fluvastatina	nu	nu	98	preponderent ficat	24	2,3 (capsule), 7 (compr. retard)
Pravastatina	nu	nu	50	rinichi/ficat	17	1,3-2,7
Atorvastatina	da	da	98	preponderent ficat	14	14
Rozuvastatina	nu	nu	90	rinichi/ficat	20	19

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI STATINELOR

Preparatul	*Absorbția din tractul gastro-intestinal*	*Metabolizarea la prima trecere prin ficat (%)*	*Biodisponibilitatea la administrarea enterală (%)*	*Cmax. (ore)*	*Cuplarea cu proteinele plasmatice (%)*	*Eliminarea cu bila în intestin (%)*
Lovastatina	30[2]	80-85	< 5	2-4	> 95	≈ 83
Simvastatina	85[2]	60	< 5	1-2	> 95	≈ 60
Pravastatina	34	66	18 ± 8	0,7-1,5	43-48	≈ 70
Fluvastatina	aproape totală	marcată		0,7-1,5	> 98	≈ 95

PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINETICE ALE STATINELOR

Preparatul	*Enzimele de biotransformare (CYP 450)*						*Sistemele transportatoare*		
	3A4	**2C9**	**2C8**	**2C19**	**2D6**	**UGT1A1, UGT1A2**	**P-gp**	**OAT-C**	**MRP2**
Lovastatina	+++	-	-	-	-	++	+++	-	-
Simvastatina	+++	+	-	-	++	++	-	-	-
Fluvastatina	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
Pravastatina	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Atorvastatina	+++	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Rozuvastatina	-	+	-	+	+	-	-	+++	-
Pitavastatina	+	+	-	-	-	-	-	++	-
Notă: „+" – este substratul enzimei; „- nu este substratul enzimei"									

FIBRAȚII CA HIPOLIPEMIANTE

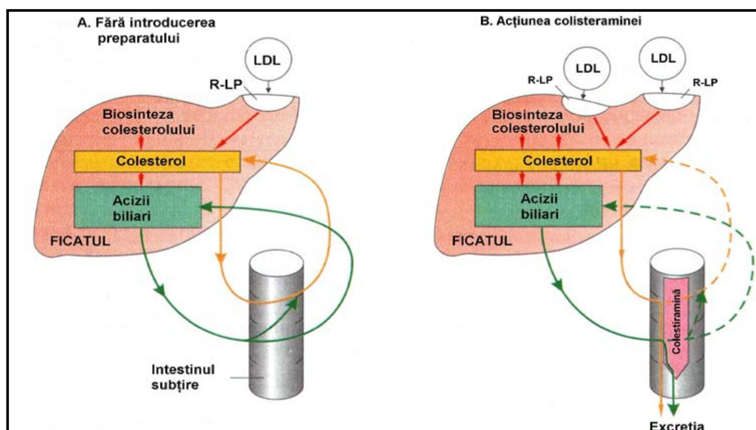
Parametrii	*Caracterizarea fibraților*
Mecanismul de acțiune	- constă în stimularea activității lipoprotein lipazei, mai ales în muşchi, → hidrolizarea trigliceridelor din chilomicroni şi VLDL →↑ catabolismului trigliceridelor VLDL; - contribuie, de asemenea la inhibarea sintezei hepatice a VLDL şi favorizarea oxidării acizilor graşi în ficat → micşorarea nivelului trigliceridelor VLDL; - -biosinteza colesterolului nu este modificată.
Efectul hipolipe-miant	- ↓ trigliceridelor cu peste 30% , respectiv a VLDL şi LDL; - ↓colesterolul LDL cu circa 15%, numai în caz de hipercolesterolemie; - o acțiune avantajoasă constă în creşterea concentrației HDL cu 10-20%; - au proprietăți antiagregante plachetare, care sunt utile în prezența patologiei cardiovasculare caracteristice stărilor dislipidemice.
Indicațiile	- preparate de elecție în hiperlipoproteinemia de tip III (disbetalipoproteinemie), unde scad evident trigliceridemia, reduc xantoamele palmare, ameliorează claudicația intermitentă şi durerile anginoase; - hipertrigliceridemia severă, cu risc de pancreatită acută; - hipertrigliceridemia familială şi poligenică, unde nivelul VLDL este esențial crescut, iar HDL-colesterolul este scăzut.
Regimul de dozare	- este propriu fiecărui compus. De obicei se administrează oral, cu 30 minute înainte de masă. Doza se reduce cu 30-50% în caz de hipoalbuminemie, insuficiență renală sau hepatică. Nivelul plasmatic al trigliceridelor se evaluează după 4-8 săptămâni de tratament; - clofibratul se administrează oral, doza obişnuită fiind de 2 g/zi, în 2 prize, cu 30 min. înaintea meselor principale. Tratamentul cu clofibrat se suspendează dacă hiperlipidemia nu este influențată după 3-6 luni de administrare şi dacă creşte colesterolemia; - fenofibratul - l00mg de 3 ori/zi, - gemfibrozilul - 600 mg de 2 ori/zi (cu 1/2 oră înainte de masa de prânz şi de seară); - bezafibratul - 200 mg de 3 ori/zi, preparatele retard - în doze unice de 400 mg/zi.
Contraindi-cațiile	- insuficiența hepatică şi renală severă; - sarcina, alăptarea; - angina pectorală; - asocierea cu anticoagulantele cumarinice impune prudență.
Reacțiile adverse	- greață, diaree, creşterea în greutate; - alopecie trecătoare; - scăderea libidoului, ginecomastie; - deprimarea măduvei hematopoetice. Rar: - miopatie acută, crampe musculare, creşterea nivelului creatin fosfokinazei şi a transaminazelor musculare; - afectarea miocardului cu aritmii, favorizată de hipoalbuminemie (sindromul nefrotic) şi de insuficiența renală; - efect agravant la bolnavii cu angină pectorală; - reacții alergice; - tratamentul prelungit creşte incidența litiazei biliare, a cancerului gastrointestinal şi altor neoplazii.

FARMACOCINETICA FIBRAȚILOR

Preparatele	*Absorbția din TGI*	*C max. (ore)*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*$T_{1/2}$ (ore)*	*Eliminarea preparatelor şi metaboliților prin rinichi*
Clofibrat (ac. n-clorfenoxioleic)	Totală	3-6	95-97	12-15	10-20% - subst. neschimbate 40-70% - glucuronizi
Gemofibrozil	Relativă Totală (90%)	1-2	95	1,5	70% - subst. neschimbate 2% - metaboliți
Bezafibrat	Totală	2	94-96	2	40% - subst. neschimbate 42% - metaboliți
Fenofibrat)	≈ 30%	4-8	95	20-25	

RĂŞINILE ANIONICE CA HIPOLIPEMIANTE

Parametrii	***Caracterizarea răşinilor anionice***
Mecanismul de acțiune	**Colestiramina:** - administrată sub formă de clorură, colestiramina schimbă ionii de clor pe diverşi ioni acizi, fixând în special acizii biliari din intestin → sustraşi din circulația enterohepatică → eliminați prin scaun în cantitate sporită →↓ acizilor biliari din intestin →↓absorbției colesterolului →↑ eliminării de sterol neutru prin scaun; - ↓ colesterolul necesar pentru activitatea metabolică a ficatului →↑ compensatorie a numărului receptorilor LDL→↑captarea şi catabolizarea LDL şi o stimulare a sintezei colesterolului.
Efcetul hipolipe-miant	- ↓ nivelul colesterolului cu 15-30%, iar asocierea cu acidul nicotinic, determină scăderi ale colesterolului până la 40-60%.; - la o parte din bolnavii tratați cu colestiramină se produce o ↑a VLDL şi a trigliceridelor; - ↑ modestă a nivelului colesterolului HDL; - efectul colestiraminei apare la sfârşitul primei săptămâni de tratament; - este maxim după 3-4 săptămâni.
Indicațiile	- în hipercolesterolemia familială primară (hiperlipoproteinemia de tip II a şi IIb),inclusiv în asociere cu acidul nicotinic şi fibrații; - în hipercolesterolemia poligenică; - pentru combaterea pruritului în icterul mecanic cu obstrucţia parţială a căilor biliare.
Regimul de dozare	- se administrează oral, în doze progresiv crescânde, la început câte 4 g/zi, ce apoi se măresc progresiv până la 8-32/g zilnic, în 3-4 prize, înaintea meselor; - se administrează amestecată cu apă, sucuri sau ceai; - se asociază cu laxative lubrefiante, vitaminele A şi D; - asocierea cu alte hipolipidemiante (statine, acid nicotinic) este avantajoasă, crescând efectul hipocolesterolemiant.
Contraindi-cațiile	- disbetalipoproteinemia; - hipertrigliceridemia severă.
Reacțiile adverse	a) dereglări digestive, care apar relativ frecvent, sub formă de: - constipatie, uneori rebelă, până la sindrom pseudo-obstructiv, ce impune întreruperea medicației; - pirozis, greață, eructații, flatulență, de aceea se recomandă folosirea de doze relativ mici (8-10 g/zi), administrate imediat înainte de masă şi asociate cu o dietă bogată în fibre; - dozele mari, administrate îndelungat, pot fi cauză de steatoree şi micşorarea absorbției vitaminelor liposolubile (deseori este necesară suplimentarea parenterala a acestora).
Farmacoci-netica	Colestiramina nu se supune digestiei şi nu se absoarbe, eliminându-se prin scaun, sub formă neschimbată.



Mecanismul de acțiune a colestiraminei (după D.A.Harchevici). LDL – lipoproteine cu densitate mică; R- LP – receptor lipoproteic (LDL).

PREPARATELE ACIDULUI NICOTINIC CA HIPOLIPEMIANTE

Parametrii	***Caracterizarea preparatelor***
Mecanismul de acțiune	Acidul nicotinic (niacin): - activează fosfodiesteraza →↓ conținutul de AMPc →↓ activitatea lipazei intracelulare →↓ lipoliza în țesutul adipos →↓ concentrația în sânge a acizilor graşi liberi şi ieşirea lor în ficat →↓ biosinteza trigliceridelor şi VLDL →↓ conținutul de VLDL şi LDL în plasmă.
Efectul hipolipemiant	- ↓ conținutul VLDL în plasma şi într-o măsură mai mică a LDL şi IDL; - inițial, nivelul trigliceridelor ↓ mai repede (peste 1-4 zile) decât a colesterolului (la a 5-7 zi); - la utilizarea îndelungată creşte nivelul HDL. Ca remediu hipolipemiant e eficace în hiperlipoproteinemiile tip II, III, IV,V (mai ales la III şi IV). Se utilizează în doze mari (aproximativ de 2 ori mai mari ca dozele de acid nicotinic, folosite în calitate de vitamină).
Indicațiile	- dislipemii severe, care nu pot fi rezolvate prin fibrați (în stările de hipertrigliceridemie) sau statine (în stările de hipercolesterolemie); - hiperlipoproteinemia de tip multiplu (se poate asocia cu o răşină); - disbetalipoproteinemia; - hipertrigliceridemia poligenică sau familială; - hipercolesterolemia familială; - alte forme de hipercolesterolemie (se poate asocia cu o răşină sau o statină); - o indicație particulară o constituie cazurile de hipertrigliceridemie marcată cu hiperchilomicronemie (hiperlipoproteinemie de tip V), rezistente la fibrați, unde poate preveni recurențele de pancreatită şi xantomatoză eruptivă. Are loc regresiunea xantoamelor.
Regimul de dozare	- se administrează pe cale orală, după mese, începând cu doze mici de 100 mg/zi, care se cresc progresiv, cu câte 100mg pe săptămână, ajungând la doze uzuale de 1,5-3,5g/zi, fracționat de 3ori/zi; - în hipercolesterolemia familială heterozigotă pot fi necesare doze de 2-6,5 g/zi.
Contraindicațiile	- afecțiunile hepatice; - diabetul zaharat; - guta; - boala ulceroasă; - sarcina (cu excepția stărilor de hiperlipidemie marcată cu risc de pancreatită acută).
Reacțiile adverse	- hiperemia pielii, bufeuri de căldură; - prurit; - vomă, diaree, ulcere gastrice peptice; - disfuncție hepatică; - hiperglicemie, hiperuricemie. Reacțiile adverse limitează utilizarea lui. Pentru reducerea manifestărilor reacțiilor adverse ale acidului nicotinic s-au sintetizat sărurile lui puțin solubile , esteri, amide, care lent se hidrolizează până la acid, dar care mențin un timp îndelungat nivelul lui stabil în sânge. Cele mai eficiente din ele s – au dovedit a fi piridincarbinolul (ronicol), colexamina. În afară de aceasta sunt utilizați aşa derivați ai acidului nicotinic ca xantinolul nicotinat şi inozitol nicotinatul.
Farmacocinetica	Acidul nicotinic: - se absoarbe bine şi rapid din tractul gastro-intestinal; - C_{max} plasmatică este atinsă în 30-60 minute după ingerare; - formează în organism N-metilnicotinamidă; - se elimină prin urină, preponderent sub formă neschimbată şi parțial sub formă de metaboliți; - $T_{0,5}$ este de 60 minute.

PROBUCOLUL CA HIPOLIPEMIANT

Parametrii	*Caracterizarea probucolului*
Farmacodinamia	- ↑ epurarea LDL, fenomen independent de receptorii specifici, probabil preparatul diminuează sinteza de colesterol la etapa acetat-mevalonat; - ↓ colesterolul plasmatic total cu 10-25%, pe seama colesterolului LDL, dar şi a celui HDL (efect dezavantajos); - manifestă efect antioxidant, benefic în tratamentul aterosclerozei; - blochează oxidarea acizilor graşi din componența LDL → LDL nu mai poate fi încorporat în macrofage → macrofagele nu se mai pot transforma în celulele spumoase cu rol aterogen; - efectul hipolipidemiant este maxim după 1-3 luni de tratament; - VLDL şi trigliceridele nu sunt influențate; - preparatul reduce xantoamele.
Indicațiile şi regimul de dozare	- hipolipidemiant de a 2-a alegere pentru tratamentul stărilor de hipercolesterolemie; - constituie tratamentul de elecție în hipercolesterolemia familială homozigotă. Dozele recomandate sunt de 500 mg de 2 ori/zi, la mesele de dimineață şi seară.
Contraindicațiile	- colestază, hepatită; - afecțiuni inflamatorii ale intestinului; - sarcina; - afecțiuni cardiace cu QT prelungit; - la copii.
Reacțiile adverse:	- diaree, flatulență, dureri abdominale, greață; - hiperhidroză; - uneori poate provoca modificări electrocardiografice (prelungirea intervalului QT).

EZETIMIB

Parametrii	*Caracterizarea ezetimibului*	
Mecanismul de acțiune	- inhibarea transportorului specific NPC1L1 în enterocite cu diminuarea selectivă a absorbției colesterolului	
Indicațiile şi regimul de dozare	- hipercolesterolemia primară – ca supliment la dietă şi statine; - sitosterolemia familială; - în cazurile când statinele sunt contraindicate; - doza zilnică constituie 10 mg.	
Contraindicațiile şi precauțiile	- copii până la 10 ani; - lactația şi graviditatea; - afecțiunile hepatice	
Reacțiile adverse	- dereglări dispeptice; - cefalee, slăbiciune; - mialgii;	- rar – hepatită, reacții de hipersensibilitate; - foarte rar – pancreatită, trombocitopenie, miopatie, rabdomioliză.

ASOCIAȚIILE DE MEDICAMENTE HIPOLIPIDEMIANTE

Asociația	*Indicațiile*	*Avantajele*	*Dezavantajele*
1	**2**	**3**	**4**
Fibrat + răşina	hiperlipoproteinemii de tip multiplu	acțiune sinergică; scade LDL şi VLDL	creşte riscul de litiază biliară
Statină + răşină	hipercolesterolemie familială; hiperlipoproteinemie de tip multiplu	acțiune sinergică; statinele împiedică creşterea LDL prin răşină, în hipercolesterolemii	asociația poate fi ineficace fată de VLDL crescute
Acid nicotinic + răşină	hiperlipoproteinemie de tip multiplu; hipercolesterolemie familială heterozigotică	acțiune sinergică; răşina atenuează iritația gastrică produsă de acidul nicotinic	
Acid nicotiilic + statină	hipercolesterolemie familială şi alte forme de hipercolesterolemie	acțiune sinergică	risc crescut de miopatie şi disfuncție hepatică

1	2	3	4
Acid nicotinic + statină + rășină	Hiperlipoproteinemie de tip multiplu și alte hiperlipoproteinemii cu VLDL și LDL crescute; hipercolesterolemie (forme severe)	acțiune sinergică; risc mai mic de reacții adverse (doze mici)	

FACTORII LIPOTROPI CA HIPOLIPEMIANTE

Preparatele	*Caracterizarea preparatelor*
Colina	**Farmacodinamia** - este o substanță biochimică care provine din alimente și din metabolism; - intră în componența membranelor biologice și a lipoproteinelor plasmatice; - prin intermediul lipoproteinelor plasmatice este implicată în transportul acizilor grași de la ficat spre țesutul adipos; - participă în reacții metabolice importante – sinteza metioninei și a creatininei; - este componentă a acetilcolinei – neurotransmițător al sinapselor colinergice periferice și centrale; - importanța colinei ca medicament este îndoielnică, deoarece la om nu sau descris tulburări carențiale. **Indicațiile**. - pentru profilaxia și tratamentul încărcării grase a ficatului la alcoolici; - stadiul incipient al cirozei; - distonii ale sistemului nervos vegetativ; - unele afecțiuni ale sistemului nervos central - diskinezia tardivă produsă de neuroleptice, coree, boala Alzheimer ș.a. Eficacitatea reală însă nu a fost stabilită. **Regimul de dozare.** - intern, sub formă de clorură, tartrat, citrat sau orotat, câte 1g de 2-6 ori/zi; - în tulburările nervoase-centrale se recomandă doze mai mari, până la 20g/zi. Există și forme farmaceutice injectabile. Preparatele de **lecitină,** administrate oral în doze mari, sunt de asemenea o sursă de colină.
Metionina	- tioaminoacid cu proprietăți lipotrope; - necesarul este de 2-13g/zi. **Indicațiile** - este folosită la bolnavii hepatici, care nu pot consuma o dietă adecvată, ca și la cei sub influența unor agenți hepatotoxici, dar eficacitatea este discutabilă; - dozele recomandate sunt de 1-4 g/zi oral, fracționat; - metionina este utilizată ca antidot în intoxicația acută cu paracetamol, pentru evitarea afectării hepatice. Se administrează câte 2,5g oral, la fiecare 4 ore, începând din primele ore ale intoxicației. **Contraindicațiile** - bolile hepatice grave – hepatita severă, coma hepatică, encefalopatia portală și stările de hiperamoniemie - situații în care poate agrava toxemia.
Inozitol	- ca și colina, este un component esențial al dietei la om; - are proprietăți lipotrope; - administrată oral în doze de 1-2 g/zi este folosită, cu rezultate îndoielnice, în tratamentul afecțiunilor hepatice cu încărcare grasă și în nevrita diabetică.
Vitamina B_{12}	- are proprietăți lipotrope - dozele mari (de 1-5 mg) administrate intramuscular zilnic sau la 2 zile, sunt recomandate la hepatici și în afecțiunile neurologice. Eficacitatea este discutabilă.

CLASIFICAREA ANGIOPROTECTOARELOR

Preparatele sintetice	Preparatele de origine vegetală	Preparatele de origine animalieră
Piricarbat Dobesilat de calciu Etamsilat Acid ascorbic	Rutosid Cvercetina Venoruton	Sulodexid

ANGIOPROTECTOARELE SINTETICE

Parametrii	*Caracteristica angioprotectoarelor*
Mecanismul de acțiune	- manifestă un antagonism cu bradichinina (piricarbatul, dobesilatul de calciu) ce se relevă prin micşorarea contracției celulelor endoteliale ale arteriolelor cu reducerea spațiului intercelular şi preîntâmpinarea infiltrării în intima vasculară a lipoproteinelor aterogene. **Etamsilatul şi dobesilatul de calciu** acționează direct asupra endoteliului, manifestînd un antagonism față de hialuronidază cu stabilizarea acidului hialuronic, cu prevenirea scindării mucopolizaharidelor din peretele vascular. **Acidul ascorbic** şi **ascorutina** participă în sinteza colagenului şi precolagenului, formează un sistem antioxidant natural, esențial pentru procesele metabolice. **Piricarbatul**, şi mai puțin **dobesilatul de calciu**, posedă acțiune antiinflamatoare, micşorînd edemul celulelor endoteliale cu reducerea infiltrației lipidice a intimei şi regresia acesteia în ateroscleroză.
Efectele	• *angioprotector*; • *hipocolesteremic moderat* – **piricarbatul**; • *antiagregant*, cu micşorarea vîscozității sângelui şi ameliorarea microcirculației – **piricarbatul, etamsilatul, dobesilatul de calciu**; • *procoagulant*, prin stimularea formării tromboplastinei tisulare fără a influiența nivelul fibrinogenului şi indicele protrombinic – **etamsilatul**;
Indicațiile	• ateroscleroza vaselor cerebrale, coronariene, periferice; • stările după ictus cerebral; • angiopatiile diabetice; • endarterita obliterantă, ulcerele trofice ale gambei; • tromboza venelor retinei; • insuficiența venoasă şi consecințele ei.

ETAMSILATUL CA ANGIOPROTECTOR

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Forma de livrare	comprimate a 0,25, fiole 12,5% - 2 ml.
Farmaco-cinetică	- se absoarbe bine din tubul digestiv; - distribuția în organism este uniformă şi dependentă de gradul de vascularizare a organului; - în proporție mică se cuplează cu proteinele plasmatice şi formele figurate ale sângelui; - se elimină rapid sub formă neschimbată; - după administrarea intravenoasă, timp de 5 min. se excretă 20-30%, iar peste 4 ore medicamentul nu se determină în organism; - efectul hemostatic la administrarea intravenoasă se dezvoltă peste 5-15 min., max.1-2 ore cu durată 4-6 ore; - la injectarea intramusculară efectul se instalează lent; - la administrarea internă efectul maxim survine peste 3 ore.

1	2
Regimul de dozare	**În retinopatii** şi **microangiopatii** **-** intern câte 250mg de 3 ori/zi, timp de 2-3 luni; - intramuscular câte 2 ml de 2 ori/zi, timp de 10-14 zile sau retrobulbar câte 1 ml. **Cu scop hemostatic:** **-** i/v sau i/m câte 2-4 ml cu o oră sau intern câte 0,25-0,5g cu 3 ore înainte de intervenție; - în caz de necesitate în timpul intervenției se mai introduc 2-4 ml; - în pericolul hemoragiilor postoperatorii – câte 4-6ml/zi sau 6-8 compr./zi în prize egale; - pentru oprirea hemoragiilor se injectează i/v sau i/m 2-4 ml, apoi fiecare 4-6 ore câte 2ml sau 2 comprimate. **La copii –** 10-15 mg/kg în 3 prize.
Reacțiile adverse	▪ pirozis; ▪ senzație de greutate în epigastru; ▪ cefalee; ▪ amețeli; ▪ hiperemia feței; ▪ micşorarea presiunii arteriale sistolice; ▪ parestezii în membrele inferioare.

ANGIOPROTECTOARELE DE ORIGINE VEGETALĂ

Farmacodinamia	***Indicațiile***
Rutozidele: **-** în asociere cu acidul ascorbic, participă în reacțiile de oxido-reducere, inhibă acțiunea hialuronidazei cu stabilizarea cimentului intercelular. ***Flavanoizii:*** **-** posedă efect antioxidant, antiinflamator şi antiagregant cu creşterea plasticității eritrocitelor şi ameliorarea microcirculației; - pot potența efectele catecolaminelor.	• retinopatiile diabetice (tratamentul complex), hemoragii retiniene; • insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare; • maladii însoțite de creşterea permeabilității capilarelor; • hipo- şi avitaminoza P; • ulcerele gambei şi varice; • diateze hemoragice; • capilarotoxicoze; • endocardită septică, reumatism; • glomerulonefrită; • boala actinică; • tratamentul simptomatic în hemoroizi; • boli infecțioase cu tulburări capilare; • purpura trombocitopenică etc.

VENORUTONUL CA ANGIOPROTECTOR

Forma de livrare	comprimate 0,3g; comprimate forte 0,5g; gel 2% - 40,0 şi 100,0 g.
Grupa	Derivat semisintetic al rutosidului.
Farmacocinetica	- după administrarea internă concentrația maximă în sânge se determină peste 1-9 ore; - după aplicarea gelului substanțele active se determină în piele peste 30 min., iar în țesutul adipos – 2-5 ore; - sub formă neschimbată şi metaboliți se elimină preponderent prin bilă şi mai puțin prin urină; - T½ - 10-25 ore.
Regimul de dozare	**În retinopatii diabetice** se indică în comprimatele obişnuite în doze de 1,8-3 g/zi, iar cele forte câte 1-2 g/zi. **În insuficiența venoasă cronică** **-** se indică câte un comprimat de 300 mg de 3-4 ori/zi, sau un comprimat 500 mg de 2 ori/zi ; - efectul se dezvoltă peste 2 săptămâni; - tratamentul durează până dispar acuzele şi edemele, apoi el poate fi prelungit cu aceleaşi doze sau 600 mg/zi sau se suspendează; - remisia se menține timp de 4 săptămâni. **În ulcerele după varice** **-** se recomandă doze de 1,5 g-1,8g/zi, concomitent cu bandaj elastic; - gelul se aplică de 2 ori/zi, cu masaj uşor până pielea rămâne uscată.
Reacțiile adverse	- erupții cutanate ; - cefalee ; - dereglări dispeptice; - bufeuri.

ANGIOPROTECTOARELE DE ORIGINE ANIMALIERĂ
SULODEXIDUL

Forma de livrare	capsule a 250 UA; fiole a 2 ml ce conțin 600 UA.
Farmacodinamia	- exercită o acțiune antitrombotică complexă; - ***efect anticoagulant*** – datorită inhibiției factorului X, iar în doze mari şi a factorului II; - ***efect antiagregant*** – prin stimularea sintezei şi secreției prostaciclinei; - ***efect fibrinolitic*** – determinat de creşterea nivelului activatorului tisular al plasminogenului şi reducerea inhibitorului acestui factor; - ***efectul angioprotector*** constă în: - restabilirea structurii şi funcției endoteliului vascular, sarcinii electronegative a porilor membranei bazale; - ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui prin micşorarea viscozității şi nivelului trigliceridelor; - în nefropatia diabetică reduce proliferarea celulelor mesangiului şi respectiv a membranei bazale.
Indicațiile	- angiopatii cu risc de tromboză; - macro- şi microangiopatii în diabetul zaharat.
Regimul de administrare	- se recomandă la început în injecții intramusculare zilnice a câte 2 ml (600 UA) timp de 15-20 zile, apoi se recurge la administrarea internă câte o capsulă de 2 ori/zi, între mese, încă 30-40 zile. Cura e necesar de repetat de 2 ori/an.
Contraindicațiile	- diateze hemoragice şi alte maladii cu dereglări ale coagulabilității; - graviditate; - sensibilitate la preparat.
Reacțiile adverse	- greață, vomă; - dureri în epigastru; - erupții cutanate; - dureri; - hematoame şi usturime în locul injectării.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATEMENTUL OBEZITĂȚII
Mecanismele implicate în reglarea apetitului

Periferice	
- senzațiile gustative, olfactive şi vizuale; - impulsurile din tubul digestiv;	- metabolismul în țesuturile periferice; - influențele hormonale
Centrale	
A. Structurile implicate: - centrul «foamei» (nucleele laterale ale hipotalamusului); - centrul „sațietății" (nucleele ventromediale ale hipotalamusului); - sistemul limbic; - scoarța cerebrală (îndeosebi lobii frontali); **B. Mecanismele mediatoare:** - noradrenergic (β_1, β_2, şi α_1-adrenoreceptorii); - dopaminergic (D_1-dopaminoreceptorii); - serotoninergic (5-HT_{1b} şi 5-HT_{2c}-serotoninoreceptorii);	**C. Mecanismele neuropeptidice:** a)ce măresc apetitul (neuropeptidele orexigene); - neuropeptidele Y; - glecina (stimulează producerea hormonului de creştere); - antagonistul melanocortinei; - endocanabenoidele; etc.; b)ce inhibă apetitul (neuropeptidele anorexigene): - hormonul α-melanostimulant; - peptidele asemănătoare glucagonului; **D. Mecanismele prin substanțele endogene:** - leptina, colecistochinina, orexina, hormonul eliberator al corticotropinei, tirotropinei, insulina, glucagonul etc.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

Clasificarea preparatelor utilizate în trtamentul obezității

Grupele	*Reprezentanții grupelor*
1.Anorexigene:	a) cu influență asupra sistemului catecolaminergic: - fepramona; b) cu influență asupra sistemului catecolaminergic şi serotoninergic: - sibutramina.
2.Preparatele ce stimulează lipoliza şi termogeneza	- β_3-AM.
3.Preparatele de substituție a lipidelor	- olestra.
4.Preparatele ce diminuează absorbția lipidelor din intenstin:	- inhibitorii lipazei – orlistat (xenical).
5.Substituenții glucidelor	- aspartam, zaharina.
6.Diverse grupe:	- analogii leptinei (hormon al țesutului adipos ce scade apetitul); - antagoniştii neuropeptidei Y; - antagoniştii melanocortinei; - antagoniştii colecistochininei; - antagoniştii orexinei (orexina stimulează apetitul).

Notă:

A. Din grupa preparatelor anorexigene se utilzau un şir de preparate, actualmente omise din folosire:
1) Adrenergice:-fenfermina,fendimatrazina,benzfetamina,,dietilpropion,,mazindol, amfetamina, amfepramona;
2) Serotoninergice: fenfluramina, dexfluramina;
3) Inhibitorii selectivi ai recăptării serotoninei: fluoxetina, sertralina.

B. Pot fi utilizate, dar eficacitatea este discutabilă:
Suplemente alimentare (puțin eficiente): acesulfan, lecitina, hitozan (hitina), acid linoleic, fibre alimentare etc.
Preparate vegetale (puțin eficiente – placebo): ceai verde (nefermentat), spirulina, extract din boabe de cafea, cimbir, fenhel, capsaicina (piperul câinesc) etc.

C. Un şir de preparate sunt interzise ca preparate pentru tratamentul obezității:
- metformina, topiramat, bupropion, zonizamid, bromocriptina, tagamet, nicotina, diazoxid.

ORLISTAT ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

Parametrii	*Caracterizarea orlistatului*
Caracteristici generale	- orlistatul (xenical) este un derivat sintetic al lipstatinului ce conține inelul beta-lactonic; - este o substanță lipofilă; - are o structură similară cu trigliceridele.
Mecanismul de acțiune	- se leagă covalent şi reversibil de lipazele gastro – intestinale → inhibă hidroliza trigliceridelor alimentare în acizi graşi liberi şi monogliceride →↓ absorbției trigliceridelor → deficit caloric.
Particularitățile farmacodina-mice	- ↓ absorbția lipidelor (trigliceridelor, colesterolului) cu 30% (la administrarea de 3 ori în zi a preparatului); - ca efect adițional se constată ↓ absorbției lipidelor apolare (cum este colesterolul); la circa 75% din pacienți sub tratament dietă+orlistat se obține o pierdere ponderală de peste 5% din greutatea inițială pe parcursul unui an; - neînsemnat se deregleazǎ şi absorbția vitaminelor liposolubile; - nu influențează asupra amilazei, tripsinei, chimotripsinei şi fosfolipazei → nu modifică absorbția hidraților de carbon, proteinelor, fosfolipidelor; - hidroliza trigliceridelor se inhibă numai la nivelul tractului gastro – intestinal; - pentru obținerea efectului, preparatul trebuie administrat în timpul meselor sau cel târziu 1 oră după ele; - eficacitatea este invers proporțională cu conținutul de grăsimi ingerate; - după întreruperea tratamentului absorbția trigliceridelor se normalizează rapid; - dozele terapeutice nu afectează turnover-ul celulelor din colon → elimină riscul oncogen la acest nivel; - reduce concomitent nivelul glicemiei, hemoglobinei glicozilate, necesitatea în antidiabetice orale şi insulină; - creşte calitatea vieții persoanelor cu obezitate.
Indicațiile şi regimul de dozare	- tratamentul obezității (la un IMC > 35 kg/m^2) în asociere cu dieta hipocalorică; - se prescrie câte 120 mg de 3 ori/zi în timpul meselor sau cel mult 1 oră după ele (dacă masa conține puține grăsimi doza poate fi omisă).
Contraindi-cațiile	- hipersensibilitatea la preparat; - malabsorbția cronică; - vârsta sub 18 ani.
Reacțiile adverse	- sunt slab manifestate şi depind de conținutul grăsimilor în alimente; - se constată chemări imperative la defecație, dureri abdominale, diaree, greață, vomă; - apar eliminări crescute de grăsimi cu fecalele; - survin în I fază a tratamentului , sunt uşoare şi de scurtă durată.
Farmacoci-netica	- se absoarbe limitat (într-o măsură mică); - circa 83-97% din preparat se elimină sub formă neschimbată prin scaun; - prin rinichi se elimină mai puțin de 2%; - se elimină complet din organism timp de 3-5 zile.

PREPARATELE DE SUBSTITUȚIE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

Preparatele	*Caracterizarea preparatelor*
1	**2**
Preparatele de substituție a lipidelor. Olestra	- se folosesc diferiți substituenți ai lipidelor ce posedă o valoare calorică redusă sau slab se absorb din tubul digestiv; - organoleptic şi după consistență ele imită grăsimile şi de aceea cu succes se folosesc în culinărie. Olestra: - derivat poliesteric al sucrozei ce conține 6-8 lanțuri laterale sub formă de acizi graşi; - substituent al lipidelor, completamente nu se absoarbe din intestin; - inhibă absorbția colesterolului şi acizilor biliari → ↓ nivelul LDL - inhibă absorbția vitaminelor liposolubile (de aceea în componența ei se suplimentează vitaminele A, D, E şi K); - - reacțiile adverse: dureri spastice în abdomen, diaree.

1	2
Preparatele de substituție a glucidelor - zaharina, aspartam	- pentru reducerea calorajului hranei se recomandă de a limita utilizarea zahărului sau de a folosi substituenții lui cu structură neglucidică (de tipul zaharinei, aspartamului), - substituenții după gust sunt similare cu zahărul, dar posedă un coloraj mic sau limitat se absorb din tubul digestiv; - este o cale destul de rațională, deoarece glucidele (glucoza) sunt unele din principalele surse de sinteză a lipidelor în organism; - în literatură au apărut unele date despre efectele nedorite ale preparatelor (aspartam – dereglări neurologice –cefalee, amețeli, zaharina –efect cancerigen la animale)
Analogii leptinei	- descoperirea hormonului celulelor adipoase – *leptinei*, ce inhibă apetitul, a contribuit la căpătarea leptinei recombinate.; - administrarea ei la obezi a contribuit la diminuarea masei corporale, dar aceasta se constată numai în cazul insuficienței leptinei endogene. - leptina este unul din principalii hormoni produşi de adipocite; - la femei nivelul leptinei este mai mare ca la bărbați; - nivelul leptinei corelează cu IMC, TA şi frecvența contracțiilor cardiace; - leptina+ receptorii specifici din hipotalamus (similari IL-6) →↓ sintezei peptidelor orexigene şi ↑ factorilor anorexigeni; - la nivelul hipotalamusului semnalează despre rezervele de țesut adipos şi pericolul foamei, ↓ formarea peptidelor orexigene (neuropeptidei Y etc.) şi a celor anorexigene (melanocortinei etc.); - efectul periferic al leptinei este determinat de stimularea lipolizei în țesutul adipos fără majorarea nivelului acizilor graşi liberi Efectele biologice ale leptinei: - asigurarea homeostazei energetice (un caloraj majorat marcat creşte cu 40% nivelul leptinei, creşterea masei corporale cu 10% – creşete leptina cu 300%); - ↓ senzația de foame; - modulează pierderile de energie; - este unul din factorii ce inițiază dezvoltarea sexuală; Leptina: - prin intermediul hipotalamusului, sistemului limbic reglează comportamentul alimentar - ↓ necesitatea în hrană; inhibă apetitul şi creşte pierderile de energie, activând sistemul nervos simpatic; - administrarea hranei ↑ secreția leptinei → cu cât mai multă leptină – cu atât mai puțină hrană; - în timpul foamei şi efortului fizic nivelul leptinei se micşorează; - noaptea se constată cel mai mare nivel al leptinei;
Antagoniştii neuropeptidei Y	- s-a constatat că un rol important în reglarea masei corporale are *neuropeptida Y*, care creşte apetitul; - neuropeptida Y stimulează apetitul, ↑ necesitatea în hrană, ↓ utilizarea energiei →↑ masa corporală; - secreția neuropeptidei Y şi expresia genei acesteia în hipotalamus ↑ în timpul diminuării rezervelor de țesut adipos; - neuropeptida Y ↑ producerea de cortizol şi insulină → ↑ expresia genei obezității.
Agoniştii melanocortinei	- pofta de mâncare este inhibată şi de *melanocortină*, ce interacționează cu receptorii specifici (MC_4); - în experiențe s-a confirmat că agoniştii acestor receptori micşorează apetitul, iar antagoniştii – îl cresc; - melanocortina + receptorii specifici →↑ tonusul sistemului simpatic → ↓ apetitul şi cantitatea alimentelor ingerate, ↑ viteza metabolismului lipidelor în tubul digestiv şi ↓ eliberarea insulinei; - nivelul scăzut al melanocortinei corelează cu obezitatea; - cauzele obezității pot fi şi mutațiile în receptorii de tipul 4 al melanocortinei (la pacienții fără obezitate aceste mutații sunt absente);
Antagoniştii orexinei	- a fost evidențiată peptida *orexina*, care stimulează apetitul. Substanțele ce blochează receptorii orexinei, în principiu trebuie să diminueze pofta de mâncare; - s-a constatat că orexina creşte simultan şi apetitul şi metabolismul bazal; - orexina reduce nivelul leptinei şi glucozei; - orexina stimulează secreția sucului gastric, indiferent de secreția gastrinei.
Agoniştii colecistochininei	- un interes deosebit prezintă *colecistochinina*, produsă de celulele tubului digestiv; - influențează unele funcții ale tractului gastro-intestinal şi funcționează în calitate de factor al sațietății; - actualmente, se cercetează compuşi de perspectivă pentru terapia obezității ce activează sistemul colecistochininei; - administrarea i/v a colecistochininei înainte de masă induce senzația de sațietate şi micşorează cantitatea alimentelor ingerate; - efectul colecistichininei este amplificat de leptină.

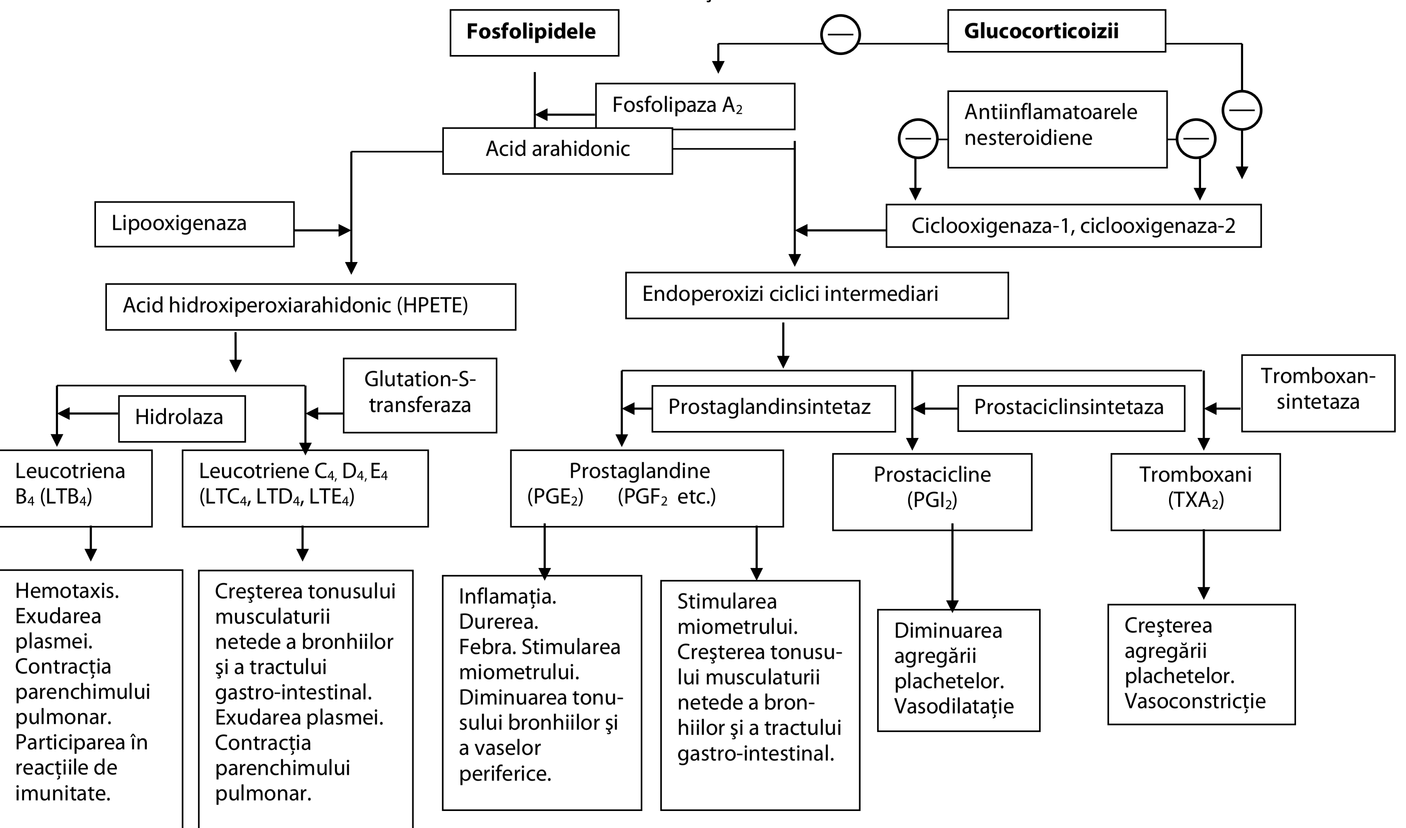
PREPARATELE ANTIINFLAMATOARE

Medicația antiinflamatoare include mai multe grupe de preparate cu mecanisme şi durată de acțiune diferite, care întru-un fel sau altul influențează procesul inflamator sau manifestările acestuia.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE

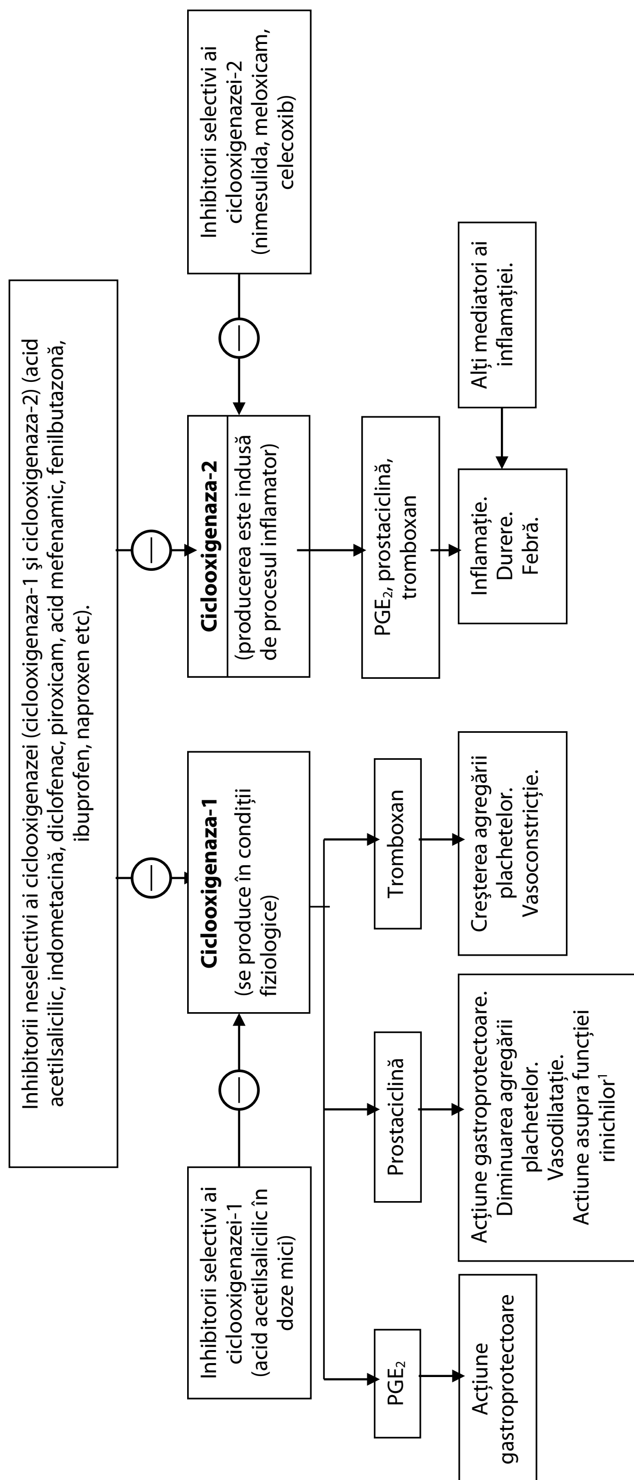
I. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE			
A. Neselective (ciclooxigenaza-1+ciclooxigenaza-2)			
1. **Salicilații:**		2. **Derivații de pirazolonă şi pirazolidină**:	
- acid acetilsalicilic - acetilsalicilat de lizină - salicilat de sodiu - salicilat de metil	- salicilamidă - benorilat - diflunisal - tosiben	- aminofenazonă - fenazonă - propifenazonă - fenilbutazonă	- oxifenbutazonă - kebuzonă - clofezonă - azapropazonă
3. Acizii indolacetici şi analogii lor:		**4. Acizii arilacetici:**	
- indometacină - sulindac - etodolac	- ketorolac - tolmetină	- diclofenac - alclofenac	- lonazolac
5. Acizii arilpropionici		**6. Fenamații:**	
- ibuprofen - flurbiprofen - ketoprofen - dexketoprofen	- fenoprofen - carprofen - naproxen - acid tiaprofenic	- acid flufenamic - acid niflumic - acid tolfenamic	- etofenamat - acid mefenamic - acid meclofenamic
7. Oxicamii:		**8. Derivații paraaminofenolului:**	
- piroxicam - tenoxicam	- lornoxicam	- fenacetină - paracetamol	
B. Selective (ciclooxigenaza-2)			
- nimesulidă - meloxicam - nabumetonă	- celecoxib - rofecoxib	- etoricoxib - parecoxib	
II. ANTIINFLAMATOARELE STEROIDIENE GLUCOCORTICOIZII			
- hidrocortizon - triamcinalonă	- prednison - parametazonă	- prednisolon - dexametazonă	- metilprednisolon - betametazonă
III. ANTIINFLAMATOARELE CU ACȚIUNE SPECIFICĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ (ANTIREUMATICE SPECIFICE)			
1. Compuşii de aur:			
- aurotiomalat de sodiu - aurotiosulfat de sodiu - aurotioglucoză		- auranofin - aurotioprol	
2. Derivații 4-aminochinolinici:			
- clorochină		- hidroxiclorochină	
3. Derivații tiolici:			
- penicilamină			
4. Azo – compuşii:			
- sulfasalazină		- salazopiridazina	
5. Citotoxicele:			
- metotrexat - azatioprină		- ciclofosfamidă - clorambucil, etc.	
6. Preparatele anti TNFα (anti tumor necrosis factor α):			
- infliximab		- etanercept	

BIOSINTEZA DERIVAȚILOR ACIDULUI ARAHIDONIC, EFECTELE PRINCIPALE A ACESTOR DERIVAȚI ŞI INTERVENȚIA ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE ŞI A GLUCOCORTICOIZILOR



Notă: ⊖→ Acțiune de inhibare

MECANISMUL DE ACȚIUNE A ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE



Notă: [1] Se manifestă prin ameliorarea circulației sanguine în rinichi, diminuarea reabsorbției Na^+ și apei.

— Acțiune de inhibare

EFECTELE FARMACODINAMICE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE ŞI ASPECTELE LOR CLINICE
(*DUPĂ V.STROESCU*)

Efecte utile terapeutic	Efecte utile terapeutic sau nedorite (în funcție de situația clinică)	Efecte nedorite
Efect antiinflamator – antireumatic. Efect analgezic. Efect antipiretic. Efect de protejare față de arsurile solare sau prin raze ultraviolete. Efect antidiareic (în diareea prin iradiere sau holeră).	Efect antiagregant plachetar (util pentru profilaxia trombozei arteriale; poate fi cauză de sângerări). Inhibarea motilității uterine (utilă în dismenoree şi pentru împiedicarea naşterii premature; poate prelungi travaliul). Închiderea canalului arterial (efect util la copii cu persistența canalului Batalo; la sfârşitul gravidității poate favoriza închiderea prematură a canalului.) Scăderea secreției de renină şi aldosteron (utilă în sindromul Bartter; poate fi cauză de hiporeninemie şi hipoaldosteronism).	Gastrită difuză, eroziuni superficiale, ulcer. Retenție hidrosalină. Hiperkaliemie. Nefrită interstițială, necroză papilară. Micşorarea fertilității la bărbați. Reacții anafilactoide.

PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINETICE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

Preparatul	*Legarea de proteinele plasmatice, %*	*Volumul de distribuție l/kg de masă corporală*	*Clearanceul ml/min la kg de masă corporală*	*Timpul de înjumătățire (ore)*	*Metaboliții activi*	*Metabolismul şi eliminarea (inclusiv, prin rinichi sub formă neschimbată, în %)*
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
1. Salicilații: Acidul acetilsalicilic	90%	0,15		0,25		Metabolizare hepatică, eliminare renală dependentă de pH-ul urinei
2. Derivații de pirazolonă şi pirazolidină. Oxifenbutazona	98-99%			27-64	nu are	Metabolizare hepatică lentă şi eliminare renală lentă (2% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi)
Fenilbutazona	98-99%	0,17		50-100	da	Metabolizare hepatică lentă şi eliminare renală foarte lentă a metaboliților activi (1% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
Azapropazona	99,5%	0,15	0,14	10-15	nu are	Este metabolizată parțial, circa 65% se elimină prin urină sub formă neschimbată.

1	2	3	4	5	6	7
3. Acizii indolacetici şi analogii lor: Indometacina	90%	0,15-0,20	1,2	5-10	nu are	Metabolizare hepatică, circulație enterohepatică, se elimină prin rinichi (10-30% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi).
Sulindac	95%			7-16	da	Metabolizare hepatică, circulație enterohepatică, cu masele fecale se elimiă metaboliții activi (7% se elimiă sub formă neschimbată prin rinichi)
Tolmetina	99%	0,1-0,14	1,8	1-1,5 ore	nu are	Metabolizare hepatică, şi eliminare renală (inclusiv 17% sub formă neschimbată)
4. Acizii arilacetici Diclofenac	99%	0,12	3,7	2-3	nu are	Metabolizare hepatică (1% se elimină prin urină sub formă neschimbată)
Alclofenac	99%	0,10		1,5-2,5	nu are	0-50%se elimină prin rinichi sub formă neschimbată.
Fenclofenac	98%	0,2-0,25		10	nu are	
5.Acizii arilpropionici: Ibuprofen	99%			2-2,5	nu are	Metabolizare hepatică (1% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
Ketoprofen	98,7%	0,11	1,2	1,5	nu are	Este epurat în mare parte prin metabolizare (sub formă neschimbată se elimină prin rinichi 1%)
Flurbiprofen	99%	0,10	0,3	3-4	nu are	15% se elimină cu urina sub formă neschimbată.
Fenoprofen	99%	0,10	0,6-1,3	2-3	nu are	Metabolizare hepatică (30% se elimină prin rinichi sub formă neschimbată)
6.Fenamații: Acidul mefenamic	înaltă			3-4	nu are	Metabolizare hepatică, se elimină prin rinichi, (inclusiv 21% sub formă neschimbată).
Acidul flufenamic	90%			9 ore	nu are	Este în majoritate metabolizat.
7.Oxicamii: Piroxicam	99%	0,12-0,14	0,04	31-57	nu are	Se metabolizează în ficat, se elimină cu urina sub formă de glucuronizi, (5% sub formă neschimbată).
Tenoxicam	98,5%	0,12-0,15	0,01	60-75	nu are	Se metabolizează aproape în întregime, sub formă neschimbată prin rinichi se elimină 1%.

INDICAȚIILE PENTRU ADMINISTRARE CU ELECȚIA PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

- Artrită reumatoidă. - Reumatism, inclusiv şi nearticular. - Osteoartrită. - Osteoartroză deformantă. - Colagenoze. - Spondilită anchilozantă. - Lumbago. - Afecțiuni inflamatorii a nervilor periferici. - Afecțiuni periarticulare acute (bursite, tendinite, sinovite etc.). - Afecțiuni inflamatorii a țesutului conjunctiv, a muşchilor.	- Sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralgii, mialgii, neuralgii, dismenoree). - Sindromul algic şi inflamator în infecții, după intervenții chirurgicale şi traume. - Dismenoree primară. - Gută. - Stări febrile. - Profilaxia trombozelor. - Elecția preparatelor se face ținând cont de diagnostic, potența antiinflamatorie, analgezică, antifebrilă şi toxicitatea preparatelor.

POTENȚA COMPARATIVĂ A UNOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE, DUPĂ V.STROESCU)

Medicamentul	*Inhibarea sintezei prostaglandinelor (Cl_{50} µM/l)*	*Efectul antiinflamator*		*Activitate analgezică testul cu fenil p-benzochinonă (DE_{50}, mg/kg p.o)*	*Activitate antipiretică, febră prin drojdie (DE_{50}, mg/kg p.o)*
		Inhibarea edemului carrageeninic (DE_{50}, mg/kg p.o)	*Diminuarea artritei prin adjuvant (DE_{50}, mg/kg p.o)*		
Acid acetilsalicilic	3.300	900	315	165	185
Fenilbutazonă	490	50	25	95	35
Indometacină	5,6	5,2	0,5	2,7	1,2
Ibuprofen	39	170	100	44	24
Naproxen	5,7	20	8	22	55
Diclofenac	1,6	2,1	0,26	4,3	0,5
Acid flufenamic	11	37	7	>250	14

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE LA ADMINISTRAREA ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

Contraindicații:	**Prudență la administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene:**
- Ulcerul gastric sau duodenal în evoluție, - Hipersensibilitate şi alergie specifică la preparatele antiinflamatoare nesteroidiene, - Hemopatii şi diateze hemoragice, - Insuficiența renală gravă, - Timpul sarcinii şi la copii (fenilbutazona, indometacina - şi la vârstnici).	- Antecedente ulceroase, - Hemoragii digestive antecedentale, - Boli renale preexistente, - Cardiopatii decompensate, - La asmatici, - Insuficiență hepatică, renală, - Tulburări psihice, - Epilepsie, - Parchinsonism.

INTERACŢIUNILE MEDICAMENTOASE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

Medicamentul antiinflamator	*Medicamentele cu care interacţionează*	*Efectele posibile*
Acid acetilsalicilic	Antiacidele; anticoagulantele orale; heparina; antidiabeticele orale; glucocorticoizii; barbituricele; metotrexatul; antidepresivele triciclice; probenicida; spironolactona;	Creşte clearanceul renal al salicilaţilor datorită modificării PH-ului urinei. Creşte riscul hemoragiilor datorită deplasării anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice şi efectului antiagregant al acidului acetilsalicilic. Creşte riscul hemoragiilor din cauza alungirii timpului de coagulare. Efect hipoglicemic cauzat de deplasarea antidiabeticelor orale de pe proteinele plasmatice. Diminuarea concentraţiei salicilaţilor cauzată de intensificarea metabolizării lor. Creşte concentraţia barbituricelor datorită deplasării lor de pe proteinele plasmatice. Creşte concentraţia metotrexatului datorită deplasării lui din legătura cu proteinele plasmatice. Creşte concentraţia antidepresivelor în plasmă, inclusiv creşte riscul reacţiilor adverse. Diminuează efectul uricozuric al probenicidei. Diminuarea diurezei cauzată de capacitatea salicilaţilor de a inhiba natriureza.
Fenilbutazonă	anticoagulantele orale, antidiabeticele orale, barbituricele, antidepresivele triciclice, digitoxina; benzilpenicilina; insulina; digoxina; clorochina;	Având o afinitate mai mare faţă de proteinele plasmatice, fenilbutazona poate deplasa din legătura cu proteinele preparatele menţionate, cu creşterea concentraţiei plasmatice a lor, respectiv şi a toxicităţii. Diminuarea clearanceului renal al penicilinei. Creşte efectul hipoglicemic. Diminuează eficacitatea, datorită sporirii metabolizării digoxinei. Creşte riscul apariţiei dermatozelor cauzate de diminuarea metabolizării clorochinei.
Indometacină	anticoagulantele; furosemidul; propranololul, diureticele tiazidice; preparatele ce conţin aluminiu; glucocorticoizii;	Creşte riscul apariţiei hemoragiilor. Diminuarea diurezei cauzată de scăderea natriurezei. Diminuarea absorbţiei indometacinei. Grăbeşte absorbţia indometacinei. Diminuează efectul analgezic al indometacinei.
Diclofenac	anticoagulantele; diureticele; digoxina; glucocorticoizii; metotrexatul, preparatele litiului;	Creşte efectul anticoagulantelor şi riscul apariţiei hemoragiilor. Diminuarea efectului diuretic. Creşte concentraţia digoxinei în plasmă. Creşte riscul apariţiei efectelor adverse la diclofenac. Creşte toxicitatea preparatelor menţionate.

INCIDENȚA REACȚIILOR ADVERSE ALE UNOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

Preparatul medica-mentos	*Tulburări gastro-intestinale*	*Tulburări nervoase centrale*	*Toxicitate medulară*	*Dereglări de coagulabilitate*	*Toxicitate hepatică*	*Toxicitate renală*	*Erupții cutanate*	*Retenție hidrosalină*
Acid acetilsalicilic	+++	+++		+++	++	+	+	+
Fenilbutazonă	+++	+	+++	+	++	+	++	+++
Indometacină	++	+++	+	++	+	+	++	+
Ibuprofen	++	+	+	++	+	+	+	+
Naproxen	++	++		+	+		+	
Diclofenac	+	+		+	+		+	
Piroxicam	++				+	+		+
Acid flufenamic	++	+			+	+	+	

PARTICULARITĂȚILE FARMACODINAMICE ŞI FARMACOCINETICE A PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE CU ACȚIUNE ANTIREUMATICĂ SPECIFICĂ

COMPUŞII DE AUR	
Farmacodinamia	***Farmacocinetica***
Mecanismul de acțiune: Inhibă activitatea fagocitară şi migrarea macrofagelor, leucocitelor şi sinovicitelor în zonele inflamate, împiedicînd captarea de către aceste celule a antigenului extern. Deprimă procesul imun prin inhibarea transformării, proliferării şi funcției limfocitelor B şi T prin inhibarea complementului. Inhibă eliberarea de PgE_2 din sinovicite şi de leucotriene B_4 şi C_4 din leucocitele polimorfonucleare, inhibă activitatea enzimelor lizozomale, modifică colagenul prin creşterea numărului de legături încrucişate.	Compuşii de aur (aurotiomalatul de sodiu, aurotioglucoza) ating concentrații maxime în plasmă peste 2-6 ore după administrarea i/m. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 95%. Se concentrează în membranele sinoviale dar nimeresc şi în ficat, rinichi, ganglionii limfatici, măduva osoasă. Pe parcursul unei săptămîni se elimină 40% din preparat (2/3 cu urina, 1/3 cu fecalele). Peste o lună după administrarea a 50 mg de preparat s-a eliminat 75-80%. După administrarea orală auranofilul se absoarbe în proporție de 25%.
Derivații 4-aminochinolinici	
Posedă acțiune imunodepresivă moderată. Împiedică reacția T-limfocitelor la mitogene, deprimă hemotaxisul leucocitelor, inhibând eliminarea interleichinei-1 din monocite, limitează eliminarea PgE_2 şi colagenazei din celulele sinoviale. Inhibă sinteza acizilor nucleici, stabilizează membranale lizozomale, curăță radicalii liberi, de asemenea împiedică replicarea virusurilor.	Se absorb bine în tubul digestiv, atingând concentrații maxime în plasmă peste 2-6 ore. La administrare zilnică nivelul plasmatic treptat creşte. Clorochina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 61%. Se distribuie larg în organism, cantități considerabile se depun în țesuturi. Trece bariera placentară. Se metabolizează parțial prin N-dezetilare. Se elimină cu urina, 61% sub forma neschimbată. $T_{1/2}$ în plasmă este aproximativ de 41 ore.
Penicilamina	
Interacționează cu receptorii de pe membranele limfocitelor, influențează sistemul de imunitate, intervine în sinteza ADN, colagenului şi mucopolizaharidelor. Rupe punțile disulfidice a macroglobulinelor diminuând titrul factorului reumatoid. Posedă şi proprietați chelatoare, se complexează cu metalele grele (mercur, plumb), favorizează eliminarea excesului de cupru din organism în boala Wilson, micşorează cantitatea de cistină în urină împiedicînd formarea ei.	Penicilamina, la administrare orală, se absoarbe aproximativ în proporție de 50%. Se leagă de albumina din plasmă în proporție de 80%. În ficat se metabolizează cu formarea a doi metaboliți neactivi. Se elimină prin urină, în parte sub formă neschimbată, la început repede, apoi lent. Pe parcursul a 24 ore se elimină în jurul a 60% de preparat.

INDICAŢIILE PENTRU ADMINISTRARE CU ELECŢIA PREPARATELOR ANTIREUMATICE SPECIFICE

Preparatele cu acţiune specifică antireumatică, sunt diverse, heterogene după structura chimică şi mecanismul de acţiune. Ele se utilizează în tratamentul de durată al poliartritei reumatoide şi al altor afecţiuni inflamatorii a ţesutului conjunctiv. După eficacitate, pe I-ul loc se clasează compuşii de aur şi preparatele imunodepresive, însă ţinând cont de potenţialul oncogen al imunodepresivelor, atitudinea faţă de aceste preparate este rezervată. Pe locul II sunt clasate sulfamidele (sulfasalazina, salazopiridazina) şi penicilamina, suportată ca regulă mai rău.	
Compuşii de aur	- poliartrita reumatoidă progresivă cu manifestări de inflamaţie şi leziuni erozive în articulaţii; - poliartrita reumatoidă, forma articulară cu semne de sinovită activă; - poliartrita reumatoidă, forma viscerală, progresivă cu noduli subcutanaţi şi sindromul Felty. Sunt comunicări despre eficacitatea compuşilor aurului în poliartrita reumatoidă juvenilă şi în artrită psoriatică, iar a auronafinului – în lupusul eritematos discoid.
Penicilamina	- poliartrita reumatoidă activă (seropozitivă şi seronegativă) inclusiv cu manifestări sistemice (sindromul Felty, amiloidoză, afectarea reumatoidă a pulmonilor); - unele forme de poliartrită reumatoidă juvenilă; - reumatismul palindronic; - unele forme de sclerodermie; - hepatita cronică activă, ciroza biliară (?).
Derivaţii 4-aminochinolinici	- lupusul eritematos discoid; - lupusul eritematos diseminat; - poliartrita reumatoidă; - reumatismul palindronic; - spondiloartropatiile seronegative; - dermatomiozita juvenilă; - fasciita eozinofilică; - fotodermatoze.
Sulfamidele (sulfasalazina, salazopiridazina)	- poliartrita reumatoidă; - spondiloartrita anchilozantă, artritele reactive asociate, inclusiv sindromul Reiter asociat cu infecţia HIV (SIDA); - artrita psoriatică.
Citotoxicele	
Ciclofosfamida	- lupusul eritematos diseminat: nefrita lupică, trombocitopenie, pneumonită, vasculită cerebrală, miozită; - vasculite sistemice: granulomatoza Veghener, periarteriita nodoasă, maladia Takaiasy, vasculita hemoragică, vasculita reumatoidă; - poliartrita reumatoidă; - polimiozita / dermatomiozita; - sclerodermia.
Azatioprina	- poliartrita reumatoidă; - lupusul eritematos diseminat; - polimiozita / dermatomiozita.
Metotrexatul	- afecţiuni reumatice: poliartrita reumatoidă, sindromul Felty, artrita psoriatică, sindromul Reiter, poliartrita reumatoidă juvenilă, polimiozita / dermatomiozita, sclerodermia sistemică, vasculitele sistemice; - alte afecţiuni imunopatologice şi proliferative: holangita sclerozantă, ciroza biliară primară a ficatului, afecţiunile inflamatorii ale intestinului, psoriazul, sarcoidoza, astmul bronşic.
Ciclosporina	- poliartrita reumatoidă; - polimiozita / dermatomizita; - lupusul eritematos diseminat; - unele manifestări ale sclerodermiei sistemice.
Citotoxicul cel mai convenabil în poliartrită reumatoidă este metotrexatul, ale cărui reacţii adverse, deşi frecvente, sunt de regulă minore. Alte citotoxice, care sunt suportate mai greu – azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul – pot fi încercate în formele severe, rebele ale bolii. Ciclosporina este rezervată cazurilor refractare la alte tratamente din cauza nefrotoxicităţii.	

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE LA ADMINISTRAREA PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE CU ACȚIUNE LENTĂ

Toate preparatele antireumatice specifice sunt contraindicate în maladii ifecțioase acute (cu excepția derivaților chinolinici) şi în sarcină (cu excepția sulfamidelor).		
Preparatele	***Contraindicațiile***	***Precauțiile***
Compuşii de aur	- afecțiuni parenchimatoase hepatice; - afecțiuni grave renale şi insuficiența renală cronică; - dereglări a hematopoezei; - diabetul zaharat; - valvulopatii cardiace decompensate; - TBC miliară şi fibroza cavernoasă a plămînilor; - caşexie.	Prudență la administrarea preparatelor în caz de reacții alergice grave în antecedente şi în artrita reumatoidă seronegativă când de regulă se suportă rău.
Penicilamina	- dereglări hematopoetice; - nefropatie gravă şi insuficiența renală cronică; - miastenie gravă; - astmul bronşic.	Prudență la administrare pacienților cu alergie la peniciline şi cefalosporine, bolnavilor de vârstă înaintată.
Derivații 4-aminochinolinici	- nefropatie gravă şi insuficiența renală cronică; - citopenii grave (necauzate de maladia de bază în care se administrează preparatele); - afecțiuni hepatice parenchimatoase; - porfiria; - afecțiuni a nervului optic şi a retinei; - afecțiuni cardiace cu dereglări de ritm.	Prudență la administrare pacienților cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, epilepsie, boli cardiovasculare.
Citotoxicele (toate) **Metotrexatul** **Ciclofosfamida** **Ciclosporina**	- dereglări a hematopoezei; - afecțiuni a parenchimului hepatic; - nefropatii şi insuficiență renală cronică; - boala ulceroasă a stomacului şi duodenului (contraindicație relativă); - afecțiuni cardiace grave; - caşexie; - hipertensiune arterială necontrolată; - tumori maligne.	În afecțiuni hepatice, ciclosporina poate fi administrată cu mare prudență. În insuficiența renală cronică se micşorează doza ciclofosfamidei.
Sulfamidele: sulfasalazina, salazopiridazina	- hipersensibilitate la sulfamide; - porfirie; - deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.	Prudență la administrarea sulfamidelor în caz de hipersensibilitate la salicilți.

REACŢIILE ADVERSE LA ADMINISTRAREA PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE CU ACŢIUNE ANTIREUMATICĂ SPECIFICĂ

Preparatele	***Reacţiile adverse***	***Profilaxia şi combaterea lor***
Compuşii de aur	Reacţiile adverse apar la 11-50% din pacienţi.	
	Mai frecvente sunt: pruritul şi erupţiile cutanate, stomatita, conjunctivita.	Suspendarea administrării, indicarea antihistaminicelor. În dermatitele grave se indică unitiol, glucocorticoizi.
	Poate fi relativ frecventă proteinuria.	La proteinuria 1 g/24 ore – suspendarea administrării.
	Relativ rar pot apărea dereglări hematopoetice: trombocitopenie, pancitopenie, anemie aplastică.	Suspendarea administrării. Se indică glucocorticoizi.
	Rareori pot fi tulburări gastrointestinale: enterocolite în asociere cu greţuri, vomă, diaree, dureri abdominale.	Suspendarea administrării. Se indică glucocorticoizi.
	Rar se întîlnesc: icter colestatic, pancreatită, polineuropatie, encefalopatie, infiltraţie pulmonară.	Necesită suspendarea administrării.
D-penicilamina	Reacţiile adverse apar la 20-25% din pacienţi.	
	Mai frecvent pot fi: dereglări ale hematopoezei, dintre care mai grave sunt – leucopenia $< 3\times10^9$/l, trombocitopenia $< 100\times10^9$/l, anemia aplastică.	Suspendarea administrării.
	E posibilă apariţia sindromului autoimun: miastenie, pemfigus, polimiozită, tireoidită, lupus eritematos.	Suspendarea administrării. Se indică glucocorticoizi, imunodepresive.
	Rar pot apărea: alveolită fibrozantă, sindromul nefrotic cu proteinurie > 2 g/24 ore.	Suspendarea admnistrării.
	Mai sunt posibile: greţuri, inapetenţă, dermatită, stomatită.	Necesită prudenţă.
Derivaţii 4-aminochinolinici	Reacţiile adverse apar rar şi de regulă nu necesită suspendarea administrării.	
	Mai frecvente: inapetenţă, greaţă, diaree, meteorism, ameţeli, insomnie, cefalee, diminuarea auzului.	Prudenţă.
	Rar pot fi: leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, erupţii cutanate, retinopatie toxică.	Suspendarea administrării.
	Foarte rar pot apărea: miopatie, cardiomiopatie, psihoze, convulsii, sindromul Laiel, fotosensibilizare, dereglări de pigmentare.	Tratament simptomatic.

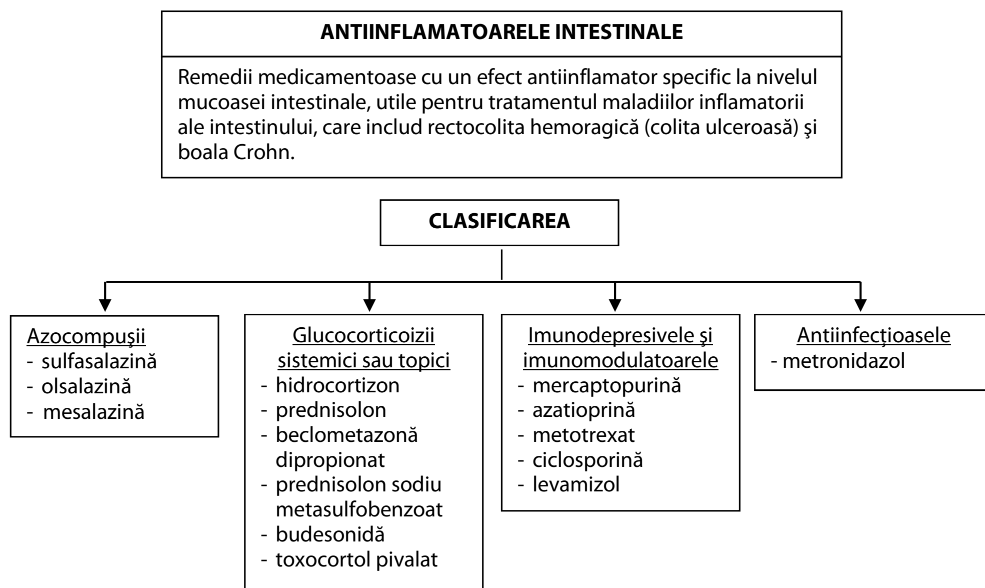
INTERACŢIUNELE MEDICAMENTOASE A PREPARATELOR ANTIINFLAMATOARE CU ACŢIUNE ANTIREUMATICĂ SPECIFICĂ

Preparatele antiinflama-toare de bază	*Preparatele medicamentoase cu care interacţionează*	*Consecinţele interacţiunii*
Compuşii de aur	imunodepresivele	Creşte toxicitatea
	penicilamina	Formarea chelaţilor, diminuarea eficacităţii.
	AINS sau glucocorticoizii	Creşte eficacitatea clinică cu mişorarea dozelor AINS şi glucocorticoizilor.
Penicilamina	derivaţii chinolinici, citotoxicele, levamizolul, fenilbutazona	Creşte riscul de apariţie a efectelor adverse.
	preparatele ce conţin Al, Mg şi Fe	Formarea complexelor neabsorbabile.
	glucocorticoizii	Potenţarea efectului.
Derivaţii chinolinici	compuşii de aur, penicilamina	Intensifică reciproc efectele toxice
	inhibitorii MAO	Se intensifică reciproc acţiunea toxică.
	fenilbutazona, levamizolul	Creşte riscul neurotoxicităţii şi a efectelor cutanate.
	alcoolul	Se intensifică acţiunea hepatotoxică.
	AINS	Acţiune contraversă asupra secreţiei gastrice.
	glicozidele cardiace	Creşte riscul intoxicaţiei glicozidice.
	cimetidina	Creşte concentraţia în plasma a derivaţilor chinolinici.
	antiacidele nesistemice	Formarea complexelor neabsorbabile.
	orotatul de potasiu, inosina	Preîntâmpinarea miopatiilor grave.
	metiluracilul	Preîntâmpinarea sau înlăturarea leucopeniei.
Sulfamidele: sulfasalazina, salazopirida-zina	digoxina, acidul folic	Diminuarea absorbţiei digoxinei şi acidului folic.
	AINS	Diminuarea modificărilor inflamatorii a peretelui intestinal provocate de AINS.
	antibioticele	Diminuarea dezintegrării sulfamidelor de către bacterii în intestinul gros.
Ciclofosfamidă	barbituricele, fluorotanul	Potenţierea reciprocă a efectelor toxice.
	derivaţii sulfanilureici	Intensificarea efectului hipoglicemic.
	antioxidantele	Diminuarea efectelor toxice.
Azatioprina	alopurinolul	Diminuarea hiperuricemiei, potenţierea eficacităţii dar posibil şi a toxicităţii.
	tubocurarina	Diminuarea efectului miorelaxant.
Metotrexatul	AINS, sulfamidele, fenitoina, tetraciclina, cloramfenicolul	Competiţie pentru cuplarea cu proteinele, creşte concentraţia metotrexatului în plasmă.
	anticoagulantele	Potenţierea posibilă a efectelor adverse.
	sulfasalazina	Ameliorare clinică certă, asociere raţională în caz de rezistenţă la metotrexat.
	alcoolul	Potenţierea acţiunii hepatotoxice.
Ciclosporina	aminoglicozidele, amfotericina B, ciprofloxacina, colchicina, trimetoprimul, AINS	Potenţierea nefrotoxicităţii.
	prednisolonul	Creşte concentraţia plasmatică a ciclosporinei şi se diminuiază clearance-ul prednisolonului.
	nifedipina	Potenţierea efectelor adverse, hiperplazia ireversibilă a gingiilor.
	preparatele de potasiu şi diureticele ce economisesc potasiul.	Creşte riscul hiperkaliemiei.

EFECTELE ADVERSE ALE CITOTOXICELOR (UTILIZATE CA IMUNODEPRESIVE)

Efectele adverse	**Ciclofosfamida**	**Azatioprina**	**Metotrexatul**	**Ciclosporina**
Dereglarea ciclului menstrual	+	0	0	+
Azospermia	+	0	0	?
Afectarea ficatului	0	+	++	+
Deprimarea hematopoezei	+	+	+	+
Apariţia infecţiilor	+	-	+	+
Aberaţii cromozomiale	++	+	+	?
Efect teratogen	+	0	++	+
Acţiune cancerigenă	+	+	0	+

Semne convenţionale: 0 – nu sunt descrise, + - pot apărea, ++ - apar frecvent, ? – lipsesc datele.



CARACTERIZAREA AZO-COMPUŞILOR

Parametrii	***Particularităţile azo-compuşilor***
1	**2**
Mecanismul de acţiune	La baza efectului antiinflamator stă molecula de acid 5-aminosalicilic care poate afecta multiple elemente la nivelul căii acidului arahidonic: - prin blocarea căii ciclooxigenazice se diminuează formarea de prostaglandine; - diminuarea producerii de leucotriene pe calea lipooxigenazică, acestea fiind importante în realizarea inflamaţiei intestinale; - se mai presupune de asemenea că acidul 5-aminosalicilic contribuie la captarea de radicali liberi superoxid, implicaţi în patogenia inflamaţiilor intestinale.
Indicaţiile	- tratamentul formelor uşoare şi medii ale: a) rectocolitei hemoragice, b) maladiei Crohn cu localizarea procesului la nivelul colonului; – profilaxia recăderelor rectocolitei ulceroase; – în asociere cu glucocorticoizii – în formele grave ale rectocolitei hemoragice şi maladiei Crohn.
Eficacitatea	Eficacitatea s-a constatat în 64-78% cazuri de colită ulceroasă nespecifică (formele uşoare – moderate). Recidivele, în decurs de 6 luni, constituie circa 9-33% şi sunt dependente de doze.
Contraindica-ţiile şi precauţiile	- insuficienţa renală şi hepatică severă; - alergia la sulfamide şi salicilaţi; - deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (sulfosalazină); - diateze hemoragice; - prudenţă la asocierea cu anticoagulantele cumarinice, sulfamidele antidiabetice, glicozidele cardiace, glucocorticoizii.
Reacţiile adverse	Sulfasalazina. Datorită sulfamidei (sulfapiridinei): - greaţă, febră, erupţii cutanate, artralgii relativ frecvente, iar ocazional se produc: oligospermie şi sterilitate, anemie hemolitică şi agranulocitoză; Olsalazina: - diaree trecătoare (îndeosebi la începutul tratamentului), cefalee, iritabilitate. Sunt posibile erupţii cutanate, foarte rar – bronhospasm, sindrom lupoid, pancreatită. Mesalazina: - cefalee, greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale, care sunt rare şi minore.

1	2
Farmacocine-tica	Sulfasalazina – după administrarea orală, parțial se absoarbe din intestinul subțire, participă în circulația enterohepatică fără să sufere transformări metabolice esențiale şi este eliminată în colon. Preparatul secretat şi cel neabsorbit, în colon este rapid redus la legăturile diazo de microorganismele enterice eliberând cei 2 componenți. Sulfapiridazina se absoarbe practic complet, iar acidul 5-aminosalicilic rămâne în colon, timp îndelungat influențează asupra mucoasei, apoi se elimină neschimbat prin scaun. Sulfamida, în acest caz, serveşte ca un sistem transportor pentru acidul 5-aminosalicilic, deoarece administrarea separată a acestora nu se soldează cu atingerea colonului, fiindcă sulfapiridina şi acidul 5-aminosalicilic se absorb în intestinul subțire. Olsalazina – cuprinde în structura sa 2 molecule de acid 5-aminosalicilic legate diazo. La administrarea enterală trece prin intestinul subțire fără să fie absorbită, iar în colon, sub influența bacteriilor enterice, se desface legătura diazo cu eliberarea de acid 5-aminosalicilic activ. Mesalazina – este nu altceva decât acidul 5-aminosalicilic produs sub forme enterosolubile (comprimate acoperite cu o răşină acrilică) sau microgranule (acoperite cu etilceluloză), care se dizolvă în majoritate în colon, în timp şi în funcție de pH (6-7), eliberând lent acid 5-aminosalicilic. Unele preparate comerciale (pentasa) pot fi eficiente şi în ileita terminală, deoarece eliberează acid 5-aminosalicilic şi în intestinul subțire. Mesalazina poate fi utilizată şi sub formă de suspenzii destinate introducerii rectale (clisme).
Regimul de dozare	Sulfasalazina – se administrează intern, sub formă de comprimate obişnuite sau enterosolubile, inițial 4-6 g/zi la intervale de 6 ore pentru inițierea efectului şi 2 g/zi (în 2 prize) - pentru profilaxia recăderelor. În cazul rectitei, proctitei, localizarea joasă a colitei ulceroase nespecifice (care nu depăşesc unghiul colic drept) se poate utiliza sub formă de clisme câte 3 g/100 ml administrată seara la culcare timp de 2 săptămâni. În cazul afectării rectului pot fi folosite supozitoarele a câte 1 g dimineața şi seara (după eliminarea scaunului) timp de 3 săptămâni, apoi doza se reduce progresiv. Olsalazina – cu scop de tratament, deseori este recomandată în doza de 3 g/zi timp de 3 săptămâni. Dozele de 1 g 2 ori/zi (dimineața şi seara) sunt cele mai frecvent utilizate. Mesalazina – dozele variază în dependență de produsul farmaceutic comercializat (asacol – 1,2 – 2,4 g/zi, pentasa – 1,5 g/zi fracționat). Sub formă de clisme (pentru profilaxia recăderelor rectocolitei hemoragice) dozele uzuale sunt de 1-4 g seara la culcare, timp de 2 săptămîni (la necesitate 3-4).

PRINCIPIILE DE UTILIZARE A ANTIINFLAMATOARELOR INTESTINALE

Maladia	***Scopul***	
	Tratament	***Menținerea remisiei***
Colita ulceroasă nespecifică	În formele uşoare sau moderate se recomandă azocompuşii oral, iar în formele grave se asociază un glucocorticoid oral. În caz de evoluție fulmitantă a maladiei se recurge la un glucocorticoid parenteral şi ciclosporină intravenos. La localizarea distală, în formele uşoare – moderate, se recomandă azocompuşii oral sau rectal şi un glucocorticoid rectal, iar în cele grave – se suplimentează un glucocorticoid oral.	Tratament de întreținere cu azocompuşi oral, asociat, în cazurile refractare şi la corticodependenți, cu azatioprină sau mercaptopurină. În caz de localizare distală azocompuşii se pot folosi rectal.
Boala Crohn	În formele: a) uşoare – azocompuşii - oral, în asociere cu metronidazol; b) moderate – glucocorticoid – oral, asociat cu azatioprină sau mercaptopurină; c) severe – un glucocorticoid parenteral asociat cu ciclosporină intravenos.	Mesalazina – oral, în asocierea cu azatioprină sau mercaptopurină.

PREPARATE ENTOMOLOGICE CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE

Parametrii	***Adenoprosin***
Componența	Preparatul este obținut din țesuturile (larve) a insectelor, specia Lepidoptere, care conțin: proteine – 26,5 – 29,2 g/l; lipide – 140 mg/g; colesterol – 0,1 mg/g; trigliceride – 90 mg/g; amilază – 5,1 Ul/g; lipază – 100 mUl/g; antioxidanți – 16,85 g/kg; aminoacizi esențiali şi non-esențiali (fenilalanină, acid glutamic, asparagină, lizină, leucină, treonină, alanină, glicină, prolină, valină etc.) – 37,97 mg/100mg.
Proprietățile farmacologice	- posedă acțiune antiinflamatoare, antioxidantă, imunomodulatoare, antiprolifrerativă; - acțiunea antiinflamatoare se reduce la inhibiția 5-lipooxigenazei; - beneficiul în afecțiunile prostatei se datorează: inhibiției creşterii nodului adenomatos; unor proprietăți antiandrogene; acțiunii antiinflamatoare, imunomodulatoare şi antioxidante; ameliorarea microcirculației în organele sistemului urogenital, intensificarea circulației sanguine, înlăturarea hipoxiei; - la bolnavii cu prostatite cronice, hiperplazia benignă a prostatei s-a constatat: ameliorarea rapidă şi esențială a simptomelor şi parametrilor urodinamicii (ameliorarea micțiunii, creşterea vitezei maxime a jetului urinar, reducerea volumului urinei reziduale şi polachiuriei nocturne, micşorarea volumului prostatei inflamate şi a nodului adenomatos, stoparea progresării maladiei , îmbunătățirea calității vieții);
Indicațiile şi regimul de dozare	Preparatul se indică în: - prostatita acută şi cronică; - hiperplazia benignă a prostatei (HBP); - tratamentul complex al prostatitei cu adenomul de prostată; - prevenirea apariției şi progresării adenomului de prostată; - evitarea intervenției chirurgicale în adenomul de prostată; - tratamentul după intervenția chirurgicală la prostată Adenoprosinul se indică rectal câte un supozitor pe zi (preferabil seara la una şi aceeaşi oră) timp de 3-6 luni în dependență de intensitatea proceselor inflamatoare ale prostatei, gradul de manifestare a simptomelor.
Contraindicațiile	- hipersensibilitatea la componentele preparatului
Reacțiile adverse	- foarte rar tulburări din partea tubului digestiv

PREPARATELE ANTIALERGICE
CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIALERGICE

I. Preparatele utilizate în reacțiile adverse de tip imediat

A. Remediile ce inhibă eliberarea mediatorilor alergiei (din mastocite şi bazofile)			
1. *Glucocorticoizii*			
- hidrocortizon	- prednisolon	- fluocortolonă	- dexametazonă
- beclometazonă	- flunisolid	- triamcinalonă	- betametazonă
- cortizon	- fluticazonă	- prednison	- momentazonă etc.
- budesonid	- metilprednisolon	- fluocinolonă	
2. *Inhibitorii degranulării mastocitelor*			
- cromoglicat de sodiu	- nedocromil	- ketotifen	
B. Antagoniştii competitivi ai mediatorilor alergiei			
1. *H_1-antihistaminicele*			
- difenhidramină	- prometazină	- cloropiramină	
- clemastină	- azelastină	- astemizol etc	
C. Antagoniştii funcționali ai mediatorilor alergiei			
1. α,β şi β-adrenomimeticele			
- epinefrină	- hexoprenalină	- izoprenalină	- clenbuterol
- efedrină	- orciprenalină	- salmeterol	- terbutalină
- fenoterol	- formoterol	- salbutamol	
2. M-colinoblocantele			
- atropină	- platifilină	- oxitropiu	- ipratropiu
3. Metilxantinele			
- aminofilină	- spasmatropină	- teofilină	- scopolamină
4. Spasmoliticele miotrope			
- papaverină		- drotaverină	
Glucocorticoizii			
vezi mai sus			
D. Preparatele care diminuează afectarea țesuturilor			
1. Glucocorticoizii (vezi mai sus)			
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene			

II. Preparatele utilizate în reacțiile alergice de tip întârziat

A. Imunodepresivele	
1. *Imunodepresivele minore*	2. *Imunodepresivele majore*
a) preparatele aurului	a) glucocorticoizii (vezi mai sus)
- auranofină	b) citostaticele
- aurotioprol	- azatioprină
- aurotiomalat	- ciclofosfamidă
b) derivații 4-aminochinolinici	- mercaptopurină
- clorochină	- cicloserină
- hidroxiclorochină	- metotrexat
c) penicilamină	- globulinele antilimfocitare

B. Preparatele ce micşoarează afectarea țesuturilor		
1. *Glucocorticoizii* (vezi mai sus)		
2. *Antiinflamatoriile nesteroidiene*		
- indometacină	- piroxicam	- nimesulid etc.
- diclofenac	- ibuprofen	
C. Imunostimulatoarele		
- levamizol	- filgramostim	- molgramostim etc.

H_1-ANTIHISTAMINICELE

CLASIFICAREA

I. După structura chimică şi generaţii

Grupa	*I generaţie*		*II generaţie*
1. Etilendiamine	- cloropiramină - mepiramină	- histapirodină - tripelenamină	
2. Etanolamine	- difenhidramină - clemastină - dimenhidrinat	- carbinoxamină - clorfenoxamină - setastină	
3. Alchilamine	- feniramină - clorfeniramină - bromfeniramină	- dimetinden - triprolidină	- acrivastină
4. Fenotiazine	- prometazină	- alimemazină	- mequitazină
5. Piperazine	- ciclizină - meclozină	- hidroxizină - oxatomidă	- cetirizină
6. Piperidine	- bamipină - azatadină		- astemizol - levocabastină - loratadină - terfenadină
7. Tetrahidrocarboline	- mebhidrolină		
8. Hinuclide	- quifenadină		
9. Imidazoline	- antazolină		
10. Diverse	- dimebon	- ciproheptadină	- azelastină

II. După durata de acţiune

A. Scurtă durată – 3-6 ore		**B. Medie – 6-12 ore**	
- cloropiramină - histapirodină - difenhidramină - dimenhidrinat - setastină - tripelenamină - clorfeniramină	- bromfeniramină - ciclizină - prometazină - dimetinden - triprolidină - ciproheptadină	- mepiramină - carbinoxamină - alimemazină - quifenadină - antazolină	- acrivastină - bamipină - azatadină - clorfenoxamină - feniramină
C. Lungă – 12-24 ore		**D. Ultralungă > 24 ore**	
- clemastină - mequitazină - meclozină - azelastină	- cetirizină - levocabastină - loratadină - terfenadină	- astemizol - mebhidrolină - ebastină	

III. După generaţii

I generaţie		**II generaţie**
- cloropiramină - histopirodină - mepiramină - tripelenamină - difenhidramină - clemastină - dimenhidrinat - bamipină	- carbinoxamină - clorfenoxamină - prometazină - mebhidrolină - quifenadină - ciclizină - meclozină - oxatomidă - alimemazină	- acrivastină - mequitazină - cetirizină - astemizol - loratadină - levocabastină - azelastină - ebastină - terfenadină

LOCALIZAREA H1 RECEPTORILOR ŞI EFECTELE LA STIMULAREA LOR

Localizarea receptorilor	***Efectul ce apare la acţiunea histaminei***
Cord	Efect inotrop pozitiv, tahicardie, (încetinirea) diminuarea conducerii AV, creşterea fluxului coronarian.
SNC	Efect sedativ, creşterea TA, vomă de origine centrală.
Hipofiza	Creşterea secreţiei vasopresinei, hormonului adrenocorticotrop, hormonului luteinizant.
Arterele mari	Creşterea tonusului.
Arterele mici	Diminuarea tonusului.
Bronhii	Diminuarea lumenului (bronhospasm).
Stomacul	Contracţia musculaturii netede.
Vezica urinară	Contracţia.
Ileonul	Contracţia.
Pancreasul	Creşterea secreţiei polipeptidului pancreatic.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Mecanismul	***Particularităţile realizării***
1) antagonism competitiv cu histamina	Blochează competitiv receptorii H_1-histaminergici de pe membrana postsinaptică la periferie şi SNC. Efectul competitiv se manifestă mai marcat dacă H_1-antihistaminicele se indică înainte de acţiunea alergenului şi eliberarea histaminei. H_1-receptorii sunt cuplaţi prin proteinele G (Gq) cu fosfolipaza C, la activarea căreia din fosfolipidele membranare se formează inozitoltrifosfatul (IP_3) şi diacilglicerolul (DAG). IP_3 contribuie la eliberarea Ca^{++} din reticolul endoplasmatic cu creşterea Ca^{++} ionizat in celule. DAG şi Ca^{++} activează proteinkinaza C – calmodulin dependentă cu activarea fosfolipazei A_2 şi iniţierea metabolismului acidului arahidonic cu formarea prostaglandinelor (Pg) şi leucotrienelor (LT). În musculatura netedă a bronhiilor, intestinului, vaselor de calibru mare, stimularea H_1-receptorilor va contribui la formarea IP_3, creşterea Ca^{++} cu activarea miozinkinazei, fosforilarea miozinei şi contracţia musculaturii netede. Efectul vasodilatator la nivelul microcirculaţiei a histaminei se realizează prin H_1 şi H_2-receptorii (H_1 – în celule endoteliale, H_2 – musculatura netedă). Stimularea H_1 duce la creşterea Ca^{++}, care activează fosfolipaza A_2 cu majorarea locală a factorului endotelial relaxant endogen (FER) sau oxidului de azot (NO). NO – difuzează în musculatura netedă cu activarea guanilatciclazei şi creşterea GMPc, care prin intermediul unei proteinkinaze GMPc-dependente micşorează nivelul Ca^{++} cu relaxare. La stimularea fosfolipazei A_2 are loc formarea PgI_2 cu efect de vasodilataţie. Efectul de vasodilataţie prin receptorii H_2-histaminergici din musculatura netedă este cauzat de activarea adenilatciclazei cu creşterea AMPc şi micşorarea Ca^{++}. Un şir de efecte AMPc-dependente asupra miocardului, mastocitelor, bazofilelor şi altor ţesuturi, posibil, sunt mediate prin H_2-receptori, iar ulterior prin β-receptori sau alţi receptori ce activează adenilatciclaza.
2) mecanisme secundare	1) creşterea cuplării histaminei în mastocite şi plasmă cu proteinele (histaminopexia); 2) amplificarea inactivării histaminei prin stimularea diaminoxidazei (histaminazei) – quifenadina; 3) inhibarea degranulării mastocitelor şi micşorarea eliberării histaminei şi altor mediatori ai alergiei şi inflamaţiei – ketotifen, mequitazina, loratadina, terfenadina; 4) acţiune antiserotoninergică – ciproheptadina, setastina, dimebon.

EFECTELE H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Antialergic	– prin blocarea H_1-histaminoreceptorilor înlătură efectele histaminei în reacţiile alergice de tip imediat cu atât mai efectiv cu cât este mai important rolul mediatorului. Mai marcată este acţiunea în manifestările cutanate prin înlăturarea pruritului şi edemelor.
Sedativ şi hipnotic	– cauzat de blocarea H_1- şi M-receptorilor din SNC. Este mai manifest la preparatele de I generaţie şi poate fi folosit în scopuri terapeutice, deşi deseori survine ca nedorit.
Antivomitiv	– cauzat de blocajul H_1-receptorilor din centrul vomei şi nucleele vestibulare, precum şi a M-colinoreceptorilor. Poate fi important şi efectul sedativ, deoarece ambele sunt caracteristice preparatelor de I generaţie.
Antiparkin-sonian	– determinat de blocada M-colinoreceptorilor centrali şi periferici.
Anestezic local	– cauzat de blocarea participării histaminei în perceperea durerii şi pruritului la nivelul terminaţiunilor nervoase.
Alfa-adrenoblocant	– caracteristic pentru derivaţii fenotiazinici prin blocarea α-adrenoreceptorilor, îndeosebi la administrarea i/v, cu micşorarea presiunii arteriale.
Ganglioblocant	– blocada ganglionilor vegetativi, tipic pentru difenhidramină şi manifestat prin diminuarea tonusului organelor cu musculatură netedă.
Hipotermic	– posibil, este de origine centrală.
Orexigen	– efect central H_1-antihistaminic.

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Efectele	***Gradul de manifestare***			
	Marcat	***Moderat***	***Slab***	***Absent***
1. Sedativ	Difenhidramină Prometazină Clorfenoxamină Bamipină	Clemastină Dimetinden Alimemazină Oxatomidă Azatadină Dimebon Tripelenamină Mepiramină	Cloropiramină Histapirodină Carbinoxamină Acrivastină Clorfeniramină Ciclizină Meclozină Feniramină Antazolină Triprolidină Bromfeniramină	Mequitazină Astemizol Loratadină Terfenadină Cetirizină
2. M-colinoblocant (anticolinergic)	Carbinoxamină Clorfenoxamină Difenhidramină Bromfeniramină Prometazină	Clemastină Clorfeniramină Triprolidină Azatadină	Dimetinden Alimemazină Ciclizină Meclozină Dimebon	
3. Anestezic local	Difenhidramină Prometazină	Histapirodină Mepiramină Bamipină Antazolină	Tripelenamină Dimebon	
4. Antivomitiv	Prometazină Difenhidramină Meclozină Ciclizină		Clemastină Tripelemanimă Carbenoxamină	
5. Alfa-adrenolitic			Prometazină	
6. Gangliolitic			Difenhidramină	
7. Antiserotoninic		Ciproheptadină Dimebon Setastină		
8. Stimularea apetitului		Ciproheptadină		

INDICAȚIILE H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Ca antialergice în reacțiile alergice de tip imediat	Indicații cu alte scopuri
- edem angioneurotic – formele uşoare şi de gravitate medie, iar în cele grave ca adjuvante; - urticarie, prurit cutanat; - dermatite alergice, atopice şi de contact; neurodermită; - rinite şi conjunctivite alergice; - reacții alergice sistemice acute (şoc anafilactic, astm bronşic etc) – eficacitate redusă datorită rolului mic al histaminei în patogenia acestora; - reacții alergice la medicamente: - pentru înlăturarea reacțiilor cutanate ca efecte adverse ale medicamentelor; - pentru preîntâmpinarea efectelor histaminei eliberate la utilizarea unor preparate (morfina, tubocurarina etc); - reacții alergice cutanate la înțepăturile insectelor sau la contactul cu unele plante (urzica etc); - în afecțiunile pielii şi țesuturilor moi (traume, combustii etc) pentru înlăturarea efectelor histaminei.	**1. Ca antivomitive:** - profilaxia cinetozelor; - boala Menier; - amețeli de origine vasculară; - voma gravidelor; - voma produsă de medicamente (analgezicele opioide şi anestezicele generale); - în asociere cu dopaminoblocantele pentru micşorarea efectelor adverse. **2. Ca sedative şi hipnotice:** - dereglările somnului, îndeosebi-a instalării somnului (adormirii); - premedicație pre- şi intraoperatorie; - potențarea preparatelor cu efect inhibitor asupra SNC (tranchilizantelor, neurolepticelor, analgezicelor, anestezicelor generale etc.); - febră şi hipertermie. **3. Ca orexigene:** - pentru stimularea apetitului.

CONTRAINDICAȚIILE, PRECAUȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Contraindicațiile şi precauțiile	*Reacțiile adverse*
- sensibilitate la preparat; - hipertrofia prostatei; - glaucom; - graviditatea, indeosebi I trimestru; - lactația; - persoanele ce necesită atenție (conducătorilor auto, orperatorilor etc); - afecțiuni hepatice şi renale grave; - dereglări ale conductibilității în ventricule; - nou-născuți şi copii până la 2 ani, iar la unii chiar până la 12 ani; - asocierea cu inhibitorii SNC, alcoolul (în afară de indicațiile justificate); - hipotensiune arterială sau predispoziție la ea.	• Sedativ-hipnotic: - somnolență, slăbiciune, micşorarea atenției şi capacității de muncă, ataxie; - uneori, mai ales la copii, poate fi nelinişte, anxietate, excitație, confuzie, halucinații şi convulsii; • M-colinoblocant periferic: - uscăciune în gură; - dereglări dispeptice (constipație etc.); - creşterea vâscozității secrețiilor laringiene şi bronşice; - tahicardie; - creşterea presiunii intraoculare; - retenția urinei. • Hipotensiune arterială • Efecte iritante ale mucoasei gastrice cu greață, dureri în epigastru, dispepsie. • Efect cardiotoxic cu creşterea intervalului Q-T, lărgirea undei T, extrasistolii ventriculare polimorfe şi tahicardie (torsades de pointes); • Reacții alergice – dermatite, febră, fotosensibilizare. • Dereglări hematopoetice – leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică (rar). • Toleranță –se dezvoltă la a 5-7 zi pentru preparatele de I generație, când pot surveni reacții alergice; • Mutagenitate – dezvoltare în condiții experimentale a melanomului şi fibrosarcomei.

FARMACOCINETICA H_1-ANTIHISTAMINICELOR

Absorbţia	***Distribiţia***	***Metabolismul***	***Excreţia***
- Se administrează intern, i/m şi i/v. Numai clemastina se poate injecta s/c, iar levocabastina numai topic. - Se absorb bine din tubul digestiv. - Biodisponibilitatea: a) circa 40% pentru preparatele de I generaţie din cauza primului pasaj hepatic, b) ≈ 95% pentru cele din a II generaţie.	- Cuplarea intensă, peste 90%, cu proteinele plasmatice. - Efectul se dezvoltă peste 20-60 min, fiind maxim la 2-3 ore. - Vd este mare pentru I generaţie (120-130 l) şi mai mare pentru a II generaţie (250 l). - Penetrează bine în ţesuturi, inclusiv SNC (I generaţie) şi nu penetrează cele de a II generaţie.	- Metabolismul în ficat prin metilare (I generaţie) , îndeosebi la primul pasaj. - Pentru preparatele de generaţia II este tipică formarea de metaboliţi activi ce le cresc durata de acţiune. - Cetirizina nu se metabolizează. - Unele antihistaminice (difenhidramina, prometazina etc.) pot produce inducţia enzimelor microzomiale hepatice	- Metaboliţii şi preparatele neschimbate se elimină prin urină şi bilă. - T ½ este până la 10 ore pentru I generaţie şi 15-24 ore pentru a II generaţie.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU H_1-ANTIHISTAMINICE

Tabloul clinic	**Tratamentul**
Doza toxică pentru maturi – 1 g. În patogenie – dereglări ale SNC şi vegetativ, asemănătoare cu cele din intoxicaţia cu atropină. Evoluţia începe cu excitarea SNC, până la convulsii, apoi rapid se dezvoltă depresia cu starea de comă. La administrarea per os – peste 1-8 ore apar: cefalee, ameţeli, greaţă, uneori vomă, sete, uscăciune în gură, hipertermie, pielea palidă, stare agitată de durată scurtă cu tremor, dereglări de coordonare, hiperreflexie, PA mai întâi se măreşte, iar apoi se micşorează până la colaps, convulsii tonico-clonice, halucinaţii. În faza de depresie: - slăbiciune, somnolenţă, conştiinţa neclară până la pierderea ei; - starea de comă cu dereglarea respiraţiei, midriază; - fibrilaţii musculare (ale feţei şi membrelor superioare).	- spălături gastrice; - purgative saline; - diureză forţată; - hemodializă; - în convulsii – diazepam, barbiturice; - în excitaţie – clorpromazină; - în depresie – codeină, niketamidă; - în efectele M-colinoblocante – neostigmină etc.; - pentru profilaxia edemului cerebral – glucocorticoizi, vit. B, C.

ACŢIUNEA ANTIALERGICĂ ŞI IMUNODEPRESIVĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

1. Antagonism cu hormonii imunostimulatori ai timusului, STH, androgenii. 2. Influenţa asupra reacţiilor adverse de tip imediat, se manifestă prin: a) antagonism funcţional faţă de mediatorii alergiei; b) inhibarea degranulării mastocitelor şi eliberarea mediatorilor alergiei şi inflamaţiei; c) stabilizarea membranelor celulare; d) diminuarea capacităţii B-limfocitelor de a produce imunoglobuline; e) influenţa asupra macrofagilor cu blocarea: - activării sistemului complementului (C_3); - eliberării enzimelor lizozomale (hidrolazelor acide); - formării radicalilor liberi, prostaglandinelor şi leucotrienelor; f) influenţa asupra interacţiunii: antigen – macrofagi – T-limfocite – B-limfocite; g) micşorarea sintezei anticorpilor (în doze mari).	3. Influenţa asupra reacţiilor adverse de tip întârziat (imunităţii celulare) se manifestă prin: a) blocarea eliberării citokinelor, îndeosebi interleukinelor 1,2,3,6; factorului necrotizant al tumorilor, γ-interferonului limfocitar; b) micşorarea eliberării din celulele endoteliale a factorilor adeziunii, complementului (C_3), citokinelor; c) inhibiţia funcţiilor bazofilelor, limfocitelor, fibroblaştilor, celulelor endoteliale; d) acţiune citotoxică selectivă prin oprimarea sintezei ADN, ARN, proteinelor şi multiplicării celulare; e) inhibarea migrării T- şi B-limfocitelor; f) acţiune antiinflamatoare marcată.

ELECȚIA REMEDIILOR ANTIALERGICE ÎN REACȚIILE ALERGICE DE TIP IMEDIAT

Preparatele	**Șoc anafilactic**	**Boala serului**	**Edemul Quincke**	**Rinite alergice**	**Urticarie, prurit**	**Dermatite de contact**	**Spasme ale organelor interne**
Epinefrina	+++	+++	+++	++	-	-	-
Efedrina		+++	+++	++	-	-	-
β-adrenomimeticele	+[1]	-	-	-	-	-	-
M-colinoblocantele	-	-	-	-	-	-	+++
Spasmoliticele miotrope (aminofilină, teofilină, drotaverină etc.)	+[1]	-	-	-	-	-	+++
Antihistaminicele (difenhidramină, cloropiramină etc.)	+	++	++	+++	+++	++	+
Glucocorticoizii	+++	+[2]	-	-	-	+++[2]	-
Cromoglicat sodic	-	-	-	+++	-	-	-

[1] – în bronhospasm [2] – în formele grave

Nota: în astmul bronşic vezi remediile cu influență asupra sistemului respirator.

ȘOCUL ANAFILACTIC

Preparartele, ce provoacă şocul anafilactic	**Formele clinice a şocului anafilactic**	**Tratamentul**
a) frecvent – vaccinele, serurile, produsele hidrolizei proteinelor, preparatele de organe, penicilinele, anestezicele locale, tiamina, iodidele, aprotinina, protamina sulfat. b) Mai rar- dextranii(poliglucina, reopoliglucina) ACTH, acidul acetisalicilic, vancomicina, tetraciclinele, cefalosporinele, difenhidramina, procainamida, omnoponul, trimeperidina, PAS, streptomicina, sulfamidele, acidul folic, cianocobalamina, heparina etc.	Prodromele (aura) sunt: nelinişte, senzație de căldură şi aflux de sânge la față, confuzie mintală, compresiune toracică. Evoluează cu: a) predominarea dereglărilor hemodinamice acute (colaps); b) predominarea dereglărilor respiratorii (spasmul bronşic, emfizem acut, edem pulmonar); c) predominarea simptomelor abdomenului acut. În fiecare caz e posibil stopul cardiac. Pe prim plan, de obicei survin: lipotimie, dilatarea vaselor microcirculației şi creşterea permeabilității, dereglările respirației în urma bronhospasmului, hipoxie, convulsii.	- epinefrină 0,3-0,5 ml i/m, peste fiecare 5-15 min. până la 2 ml, sub controlul presiunii arteriale (pentru înlăturarea colapsului, dereglărilor respiratorii, deficitului de sânge circulant); - perfuzie i/v, soluție izotonică sau 5% glucoză cu dopamină sau norepinefrină; - glucocorticoid în doze majore (prednisolon de la 200 mg până la 2000 mg sau hidrocortizon 1000 mg, dexametazonă 10-200 mg); - antihistaminice (difenhidramină, cloropiramină); - $CaCl_2$; - tratament simptomatic: a) strofantină; b) diazepam; c) furosemid sau manitol etc.

DERIVAŢII 4-AMINOCHINOLINICI

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acţiune	- stabilizarea membranelor celulare şi a organitelor intracelulare, îndeosebi a lizozomilor, cu diminuarea eliberării hidrolazelor acide, cu diminuarea autolizei celulelor sinoviale, cartilajului, ţesuturilor moi, vaselor; - inhibiţia sintezei acizilor nucleici şi a multiplicării inclusiv a limfocitelor, cu reducerea producerii limfokinelor (interleukinei 2); - diminuarea hemotaxisului leucocitelor; - captarea radicalilor liberi; - inhibiţia sintezei şi formării colagenului; - blocarea replicării virusurilor.
Efectul antiinflamator (antireumatic)	- se dezvoltă lent, nu mai devreme de 4-8 săptămîni, maxim la 6-12 luni, cu diminuarea inflamaţiei, titrului factorului reumatoid şi VSH-ului; - nu se modifică manifestările radiologice ale bolii;
Indicaţiile	- poliartrita reumatoidă de gravitate medie la adulţi şi copii; - lupusul eritematos diseminat (cu predominarea sindromului cutanat şi articular) şi alte maladii sistemice ale ţesutului conjunctiv; - reumatism cu evoluţie recidivantă, permanentă, lentă; - formele nemanifeste ale choreei; - sindromul diencefalic; - urticaria solară; - porfiria cutanată tardivă.
Contraindicaţiile	- retinopatiile; - insuficienţa renală; - epilepsia (se poate acutiza); - insuficienţa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei; - inhibiţia hematopoezei de către medicamente sau de origine medicamentoasă; - graviditatea; - psorias (acutizare); - asocierea cu preparatele aurului (sunt posibile forme grave ale dermatitei exfoliative).
Reacţiile adverse	- retinopatie cu orbire bilaterală ireversibilă, precum şi diplopie, dereglări ale acomodaţiei, keratopatii reversibile; - dereglări dispeptice; diminuarea secreţiei sucului gastric şi acidului clorhidric; - prurit, erupţii cutanate; - colorarea cafenie a unghiilor şi mucoaselor, decolorarea părului; - mai rar: - ototoxicitate cu surditate; - denivelarea undei T pe ECG, cardiomiopatie; - hidroxiclorochina mai rar provoacă retinopatie, dar au fost semnalate şi dereglări psihice.
Farmacocinetica	- biodisponibilitatea clorochinei- 90%; - concentraţia plasmatică maximă peste 6 ore; - cuplarea cu proteinele 61%; - se distribuie larg în organism cu concentraţii mari în ţesuturi, penetrează placenta; - se metabolizează în mare parte prin N-demetilare; - se elimină prin urină, 55% sub forma neschimbată, îndeosebi la reacţia acidă a urinei; - T ½ - 72 ore.

PREPARATELE AURULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Preparatele	a) Hidrosolubile: - aurotiomalat de sodiu - aurotiosulfat de sodiu - aurotioglucoza b) Uleioase – aurotioprol c) Pentru administrarea internă – auranofin.
Mecanismul de acţiune	- inhibarea migrării şi activităţii fagocitelor, migrării leucocitelor în focarul inflamaţiei cu dereglarea captării antigenului de aceste celule; - blocarea transformării şi proliferării limfocitelor; - deprimarea funcţiilor T- şi B-limfocitelor; - inhibarea complementului; - inhibarea eliberării prostaglandinei E_2 din sinovicite şi leucotrienelor B_4 şi C_4 din leucocitele polimorfonucleare; - oprimarea activităţii enzimelor lizozomale; - inhibarea maturizării colagenului şi proliferării ţesutului conjunctiv.
Efectul antireumatic	- se dezvoltă lent (peste 4-5 luni); - diminuie progresarea maladiei şi pot preîntâmpina apariţia şi evoluţia simptomelor radiologice dacă tratamentul începe când boala este evolutivă de mai puţin de 2 ani; - efectul se menţine dacă tratamentul este permanent; - un efect mai mare s-a constatat la bărbaţi, dacă stagiul maladiei nu depăşeşte 5 ani, cu VSH majorat moderat etc.
Indicaţiile	a poliartrita reumatoidă; b poliartrita juvenilă; c artrita psoriatică; d pemfigus şi dermatita buloasă gravă. În indicaţiile b, c, d eficacitatea este mai mică.
Contraindi-caţiile	- nefrita; - afecţiunile hepatice grave; - insuficienţa cardiacă; - alterările hematologice; - diareea persistentă; - eczema şi dermatozele evolutive; - lupusul eritematos; - poliartrita cu celulele Hargraves; - asocierile cu antimalarice, imunodep-resive, fenilbutazonă (din cauza riscului de accidente sanguine).
Reacţiile adverse	Sunt frecvente (30%), uneori grave (10%) şi predominant de origine imună: - manifestări cutanate, stomatită, gust metalic, eozinofilie şi proteinurie; - mai întâi survine pruritul, apoi erupţiile cutanate eritematoase cu evoluţie spre eritem nodos, dermatită exfoliativă sau buloasă; - afectări alergice ale mucoaselor şi pielii cu o pigmentare brun-cenuşie - crisiază; - fotosensibilizare şi alopecie; - tulburării hematopoetice – eozinofilie, trombocitopenie imună, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică; - afectarea rinichilor – cu proteinurie, apoi hematurie, sindrom nefrotic (glomerulonefrită extramembranoasă); - fenomene de tip nitritoid; - cefalee, encefalită, nevrită periferică, hepatită colestatică, enterită, infiltrări pulmonare.
Farmacoci-netica	- calea de administrare depinde de compuşi: i/v, i/m, intern; - biodisponibilitatea auranofinului administrat per os – 15-30%; - cuplarea cu proteinele (îndeosebi albuminele, dar şi cu globulinele şi celule sanguine) peste 90% (aurotiomalatul de sodiu); - în organism aurul se acumulează în sistemul reticuloendotelial, ţesutul limfoid, ficat, splină, rinichi, precum şi se fixează în cornee şi la nivelul pielii; - penetrează placenta, puţin trece în laptele matern; - în lichidul sinovial concentraţiile constituie circa 50% din cele plasmatice. În articulaţiile bolnave ele sunt de 2 ori mai mari decât în cele sănătoase; - se elimină foarte lent - 70% prin urină şi 30% prin scaun; - T ½ este de 24 ore pentru doza de 10 mg şi 5,5 zile pentru 50 mg; - după suspendarea tratamentului aurul se poate determina în cantităţi mici un an şi mai

1	2
Regimul de dozare	Aurotiomalatul se injectează i/m 10 mg în prima săptămână; 25 mg în a II şi a III, apoi câte 50 mg pe săptămână până la doza totală de 1 g. Dacă rezultatele scontate s-au atins, atunci se continuă cu 50 mg la 2 săptămâni - 2 luni şi apoi 50 mg la 3 săptămâni alte 2 luni,apoi 50 mg lunar indefinit.

D-PENICILAMINA

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	- interacționează direct cu factorul reumatoid – inhibând polimerizarea (s-s - punțile) sau sinteza lui; - inhibă funcția limfocitelor T; - inhibă maturizarea colagenului şi liza lui cu formarea antigenilor; - se complexează cu metalele bivalente (Cu, Zn, Mg, Fe etc.) şi inhibă rolul de coenzime în reacțiile de sinteză a proteinelor, ADN, ARN (acțiune citostatică).
Indicațiile	- poliartrita reumatoidă (65-70% eficacitate); - boala Wilson (degenerescența hepato-lenticulară); - intoxicații cu metale grele; - boala hemolitică a nou-născuților cu encefalopatie bilirubinică.
Reacțiile adverse	- dereglări ale gustului (micşorează vitamina B_6); - dereglări dispeptice: anorexie, greață, vomă, diaree; - erupții cutanate, hipertermie. Mai rar: dereglarea hematopoezei, miastenie, polimiozite, hematurie şi proteinurie, toxicitate renală.

CITOSTATICELE CA IMUNODEPRESIVE

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	Caracteristici generale: - inhibă sinteza acizilor nucleici, proteinelor, multiplicarea celulelor în toate țesuturile, dar mai evident în cele cu multiplicare intensă – hematopoezei, mucoasei tubului digestiv, glandelor sexuale, celulelor tumorale; - manifestă efect imunodepresiv care este cauzat de : a) inhibiția țesutului limfoid, multiplicării T-limfocitelor, transformării lor în helperi, supresori şi celule citotoxice. Ca rezultat se micşorează cooperarea T- şi B-limfocitelor, formarea imunoglobulinelor, factorului reumatoid, complexelor imune, citotoxinelor; b) reduc eliberarea interleukinei-1; c) micşorează sinteza anticorpilor. La unele preparate se disting puncte diferite de acțiune: a) azatioprina – concurează cu bazele purinice şi dereglează sinteza ADN şi ARN; b) metotrexatul – manifestă antagonism cu acidul folic necesar sintezei purinelor; c) ciclofosfamida – inhibă replicarea şi citirea spiralelor ADN în celule; d) antibioticele citostatice – dereglează sinteza proteinelor.
Efectul imunodepresiv	- efectul se dezvoltă lent peste 1-3 luni cu continuarea tratamentului de întreținere; - influențează componentul autoimun al maladiei; - nu posedă efect antiinflamator, de aceea se asociază cu antiinflamatoarele nesteroidiene pentru un efect mai rapid.
Indicațiile	- artrita reumatoidă; - maladiile de sistem a țesutului conjunctiv; - sindromul nefrotic; - transplantul de organe; - polimiozita.

INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Medicamente eficace profilactic în astmul bronşic, îndeosebi în cel alergic (exogen), prin împiedicarea eliberării şi /sau producerii de mediatori chimici ai procesului inflamator (histamină, leucotriene etc.) de către mastocite şi alte celule implicate în inflamaţia mucoasei bronşice.

- acid cromoglicic
- cromoglicat sodic
- ketotifen
- nedocromil

mai rar:
- amlexanox
- lodoxamidă
- pemirolast
- reprinast

CROMOGLICATUL SODIC (INTAL, APICRUM, CROMOHEXAL, LOMUDAL)

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acţiune	- inhibă fosfodiesteraza cu acumularea de AMPc → micşorarea influxului de Ca^{++} în celulă sau stimularea efluxului lui din celulă cu reducerea activităţii funcţionale a celulelor ţîntă → diminuarea eliberării histaminei, leucotrienelor din mastocite şi celulele participante la inflamaţiie; - poate influenţa reactivitatea bronşică indiferent de acţiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiţi factori chimici, efort fizic; - poate inhiba unele efecte ale factorului de agregare a plachetelor (PAF) ca acumularea eozinofilelor în plămîni, bronhospasmul; - poate micşora permeabilitatea vaselor mucoasei şi diminua accesul alergenului şi stimulilor nespecifici către mastocite, musculatura netedă şi terminaţiunile nervoase.
Eficacitatea terapeutică	- administrat cu 1-2 ore înaintea acţiunii alergenului preîntâmpină declanşarea crizei de astm alergic; - împiedică crizele produse de efort, frig şi substanţe iritante; - administrarea sistematică la bolnavii cu astm uşor sau moderat ameliorează funcţia pulmonară, evită crizele de dispnee provocate de expunerea la antigen şi crizele la efort; - micşorează frecvenţa şi intensitatea crizelor; - diminuie hiperreactivitatea bronşică (de regulă, după 2-3 luni); - poate reduce necesitatea în simpatomimetice şi uneori dozele de glucocorticoizi; - eficacitatea este ceva mai slabă ca a glucocorticoizilor inhalatorii, iar la asocierea cu aceştea nu realizează un efect mai mare decât glucocorticoidul singur. Nu poate substitui corticosteroidul pentru controlul astmului; - inhibă eliberarea de histamină din mastocite şi formarea excesivă de leucotriene de către leucocite, mastocite şi epiteliul traheal, induse de IgE in astmul alergic; - în sânge nu se mai depistează factorul chimiotactic al neutrofilelor, marker al activităţii mastocitelor; - are specificitate de organ – influenţează asupra mastocitelor din plămâni şi nu asupra celor din piele; - eficacitatea deplină necesită uneori 3-4 săptămâni de tratament.
Farmacoci-netica	- se absoarbe slab din tubul digestiv (1-3%); - uşor se absoarbe din plămîni, ajunge la locul de acţiune ≈ 10% din doza inhalată, iar 90% se precipită în trahee, bronhiile mari şi orofaringe cu eliminarea ulterioară prin expiraţie sau deglutiţie cu eliminarea ulterioară prin scaun; - preparatul absorbit se elimină neschimbat prin bilă şi urină; - T ½ este de 1,5 ore; - Cmax în ser - peste 5-10 min.; - cuplarea cu proteinele 63%; - efectul maxim peste 2 ore, durata efectului – 4-6 ore.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE A CROMOGLICATULUI SODIC

Indicațiile	*Regimul de dozare*
- astm alergic (atopic), îndeosebi la copii şi la pacienți tineri; - astm intrinsec (parțial); - bronşită astmatiformă (bronşită cronică obstructivă); - astmul de efort fizic; - rinită alergică; - conjunctivită sau keratită alergică; - alergia alimentară; - mastocitoză sistemică şi tulburări gastrointestinale	- inhalator sub formă de suspenzie, aerosol sau soluție aerolizată în doze de 2-5 mg de 4 ori/zi; - inhalarea sub formă de pulbere în capsule câte 20 mg de 4 ori/zi, la nevoie de 6-8 ori/zi; - în rinită alergică – spray nazal sub formă de soluție 2,5-5 mg de 4-6 ori/zi; - în alergie alimentară sau mastocitoză – oral 200 mg de 4 ori/zi; - în oftalmologie câte o picătură sol. 2% în fiecare ochi de 4 ori/zi.

CONTRAINDICAȚIILE, PRECAUȚIILE, REACȚIILE ADVERSE ŞI INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE CROMOGLICATULUI SODIC

Contraindicațiile şi precauțiile	*Reacțiile adverse*	*Interacțiunile medicamentoase*
- status astmaticus; - sensibilitate la preparat; - cu precauție: - graviditate, lactație; - copii până la 5 ani (inhalația); - respectarea strictă a regimului de dozare.	- incidența este mică şi sunt minore; - simptome de iritare a căilor respiratorii cu tuse, bronhospasm (se înlătură prin inhalarea preventivă a unui β_2-AM); - greață, gust neplăcut; - artralgii, urticarie, rar - reacții anafilactice sau anafilactoide; - infiltrație pulmonară cu eozinofile; - dizurie.	- nu se inhalează în amestec cu ambroxol şi bromhexină; - efectul se potențează la asocierea cu β_2-AM şi teofilina.

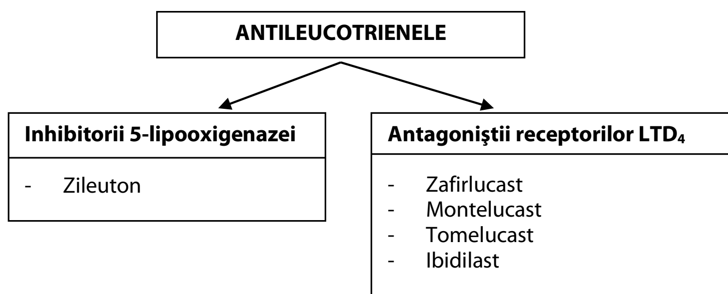
KETOTIFENUL (ZADITEN, POZITEN)

Particularitățile de acțiune
- este asemănător cu cromoglicatul; - posedă de asemenea acțiune sedativă şi H_1-antihistaminică; - benificiul terapeutic se instalează după 4 săptămîni; - nu s-a dovedit eficace în astmul intrinsec şi de efort.

Farmacocinetica	*Reacțiile adverse*	*Regimul de dozare*	*Interacțiunile medicamentoase*
- se absoarbe practic complet din tubul digestiv; - biodisponibilitatea 50% din cauza primului pasaj hepatic; - Cmax peste 2-4 ore; - cuplarea cu proteinele 75%; - se metabolizează practic totalmente; - $T_{½}$: 2 faze – I – 3-5 ore, II – 21 ore; - la copii peste 3 ani metabolismul ca la adulți, dar clearance-ul este mai mare ce necesită doze ca la adulți; - se determină în lapte.	- frecvente la începutul tratamentului; - sedare, somnolență; - uscăciune în gură; - greață, anorexie, epigastralgii, constipație; - rareori- amețeli; - ocazional – creşterea în greutate.	Intern, câte 1 mg dimineața şi seara sau 2 mg (caps. retard) seara. Dacă apare efect sedativ marcat doza inițială se micşorează de 2 ori. Uneori pot fi necesare doze de 4 mg/zi în 2 prize. La copii de vârsta 6 luni – 3ani – sirop 0,25 ml (0,05 mg) kg/corp dimineața şi seara. La copii > 3 ani – sirop 5 ml sau un comprimat 2 ori/zi.	- potențează efectele deprimantelor centrale (sedativelor, hipnoticelor, alcoolului, H_1-antihistaminicelor); - la asocierea cu bronhodilatatoarele e posibilă micşorarea dozelor acestora; - la asocierea cu antidiabeticele orale se poate dezvolta trombocitopenie.

NEDOCROMIL (TAILED)

Parametrii	*Caracterizarea*
Particularităţile de acţiune	- are proprietăţi asemănătoare cromoglicatului, dar o potenţă mai mare; - inhibă eliberarea mediatorilor din mai multe celule inflamatorii: eozinofile, neutrofile, mastocite, monocite, macrofagi, trombocite, ce participă la procesul inflamator cronic nespecific în astm; - este la fel de eficace sau ceva mai puţin ca glucocorticoizii inhalatori.
Farmacocinetica	- biodisponibilitatea la inhalaţie – 10%; - ~ 5% se absorbe în circuitul sistemic; - 2-3% se absoarbe din tubul digestiv; - se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 89%; - Cmax în ser – peste câteva minute; - $T_{½}$ - 90 min; - nu se metabolizează; - 70% se elimină prin urină, 30% - prin scaun.
Reacţiile adverse	Sunt minore şi trecătoare: - cefalee, gust amar; - greaţă, discomfort abdominal.
Regimul de dozare	- inhalator – 4 mg de 4 ori/zi, ulterior scăzând până la o doză/zi; - forme speciale de spray nazal 1% în rinite alergice câte o aplicaţie de 4 ori/zi (10,4 mg/zi); - picături oftalmice 2%.
Interacţiunile medicamentoase	Se poate manifesta efect de potenţare la asocierea cu: - $β_2$-AM; - glucocorticoizii (per oral şi inhalator); - teofilina; - ipratropiul; - H_1-antihistaminicele (astemizol).



ANTILEUCOTRIENELE

Parametrii	*Caracterizarea*
Efectele antileucotrienelor	- blochează bronhoconstricția atât în faza imediată, cât şi tardivă; - inhibă bronhoobstrucția indusă de efort, de aer rece şi salicilați; - întrerupe mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronşic cu reducerea infiltratului eozinofilic şi neutrofilic; - influenţează migrarea eozinofilelor cu micşorarea acestora în sângele periferic; - reduce efectele inflamației la nivelul muşchilor netezi bronşici cu încetinirea hipertrofiei şi a fenomenelor reparatorii ale acestora; - micşorează hipertrofia glandulară cu diminuarea secreției de mucus şi a obstrucției bronşice.
Eficacitatea antileucotrienelor	Poate fi stabilită prin: - parametrii clinici (frecvenţa crizelor, necesarul în β-AM, corticosteroizi inhalatori sau sistemici, frecvenţa simptomelor nocturne, capacitatea de activitate fizică); - parametrii funcționali (FEV1, testarea hiperreactivității bronşice); - indicatorii biochimici ai inflamației (oxidul nitric exhalat, proteina eozinofilică cationică serică); - datele de microscopie obținute bronhoscopic din lavajul bronşic şi biopsia mucoasei bronşice.
Indicațiile	- tratamentul astmului cronic la adulți şi la copii > 6 ani, terapie de I linie la cei cu astm persistent cu următoarele condiții: a) pacienții cu astm uşor sau moderat, ce nu au răspuns la cromoglicat disodic, nedocromil sau corticoizi inhalatori (ca unică medicație); b) pacienții cu astm moderat sau sever ce prezintă efecte secundare la doze mari de corticosteroizi inhalatori, ca terapie adjuvantă; c) pacienții ce nu cooperează la tratament inhalator; d) pacienții ce în ciuda dozelor mari de corticoizi inhalatori nu sunt suficient controlați şi/sau nu tolerează preparatele de teofilină sau bronhodilatatoarele cu acțiune lungă; - astmul indus de acidul acetilsalicilic şi cel de efort dacă nu au răspuns la cromoglicat şi β-AM.
Particularitățile	Antileucotrienele sunt prioritare față de glucocorticoizii inhalatori prin: - uşurință în administrare (per os o dată pe zi); - ameliorarea simptomelor; - ameliorarea funcției ventilatorii; - ameliorarea hiperreactivității bronşice nespecifice; - reducerea inflamației mucoasei bronşice; - scăderea ratei exacerbărilor; - îmbunătățirea prognosticului pe termen lung. - reacții adverse minore.

IMUNOMODULATOARELE
CLASIFICAREA IMUNOMODULATOARELOR

I. Imunomodulatoarele biologice	II. Analogii sintetici a stimulatorilor endogeni ai imunităţii
1) de provenienţă bacteriană - pirogenal - prodighiozan - muramil-dipeptid - ribomunil - bronhomunal 2) de provenienţă fungică - zimozan - nucleinat de sodiu	1) analogii peptidelor timusului: - timozină - factorul plasmatic al timusului - fragmentele timopoetinei – TP3, TP4, TP5
3) de provenienţă animalieră a) preparatele din timus: – T-activină – timalină – timozină – timotropină b) din măduva hematopoetică: - mielopid c) din sânge: - interferonii d) preparatele entomologice: - imupurin e) din alte ţesuturi: - splenina - suspensia de placentă 4) de provenienţă vegetală – tonizantele generale şi adaptogenele: - extract de eleuterococ - tinctură de lămâi - tinctură sau biomasă de Ginseng - preparatele din echinacee (imunal)	2) analogii proteinelor, polizaharidelor, acizilor nucleici: - dextran sulfat - taftsin - polinucleotide - derivaţii purinelor – inosină - derivaţii pirimidinelor – pentoxil, metiluracil
III. Imunomodulatoarele sintetice cu masă moleculară mică	**IV. Imunostimulatoarele recombinate**
1) derivaţii imidazoltiazolului şi imidazolului: - levamizol - bendazol	- filgrastim, lengrastim, nartograstim - molgramostim, sargramostim - alfa-2 interferon
2) derivaţii purinelor: - inozină	
3) derivaţii pirimidinelor: - pentoxil - metiluracil - diucifon	
V. Preparatele cu acţiune nespecifică (ce stimulează procesele metabolice)	
- vitaminele - preparatele anabolice	- preparatele fierului etc.

IMUNOMODULATOARELE DE ORIGINE BACTERIANĂ

Parametrii	*Caracterizarea*
1	2
Componenţa	- ribomunilul conţine ribozomi bacterieni şi proteoglicani din membrana celulară a klebsielelor, bacilului hemolitic, pneumococilor şi streptococului piogen gr. A; - bronhomunalul reprezintă un lizat de bacterii (streptococi, pneumococi, bacilul hemolitic, stafilococi, branhamele, klebsiele); - prodighiozanul este un complex lipopolizaharidic din Bac. prodigiosum: - pirogenanul – lipopolizaharid din Ps. aeruginosae. - muramil-dipeptidul – glicopeptide din membrana nocardiilor, corinebacteriilor, micobacteriilor, streptococilor.
Acţiunea imunostimula-toare	Cresc rezistenţa nespecifică şi specifică a organismului cu influenţare asupra imunităţii umorale şi celulare prin: - creşterea activităţii fagocitare, conţinutului lizocimului, titrului complementului; - intensificarea formării interferonilor endogeni; - creşterea activităţii B-limfocitelor şi sintezei anticorpilor (IgA, IgG, IgM); - stimularea T-limfocitelor; - majorarea funcţiei corticosuprarenalelor.

1	2
Indicațiile	Ribomunil şi bronhomunal: - profilaxia infecțiilor recidivante în otorinolaringologie şi pulmonologie (rinite, faringite, laringite, sinusite, amigdalite, otite, traheobronşite, pneumonia cronică). Prodighiozan: - tuberculoza cu evoluție lentă (infiltrativă, cavernoasă, fibrozo-cavernoasă); - maladii infecțioase acute şi cronice (pneumonii, pielonefrite, dizenterie, colite postdizenterice, tonzilite etc.); - diferite afecțiuni ale organelor interne, procese purulente, cauzate de agenți patogeni rezistenți la antibiotice; - sifilisul seronegativ, psoriazis, eczema. Pirogenal: - infecții cronice cu evoluție lentă; - tratamentul complex al tuberculozei pulmonare la eficacitate insuficientă a chimioterapicelor, precum şi a pielonefritei, epidedimitei, prostatitei, afecțiunilor ginecologice etc.; - afecțiuni şi maladii ale SNC şi sistemului nervos periferic pentru stimularea proceselor reparative; - rezorbția adeziunilor după traume, combustii etc.; - psoriazis, dermatoze (neurodermită, urticarie etc.).
Contraindi-cațiile	- sensibilitate la preparat; - graviditatea; - stări febrile (pirogenal); - suspecție la infectarea cu virusul gripei (pirogenal); - insuficiența coronariană acută şi infarctul miocardic (prodighiozan); - afecțiuni ale SNC (prodighiozan);
Reacții adverse	- acțiune pirogenă cu creşterea t^0C până la 38^0C; - reacții locale la injectare – durere, pastozitate, infiltrație; - dereglări dispeptice (bronhomunal); - reacții alergice cutanate; - cefalee, slăbiciune, artralgii, dureri în regiunea lombară, epigastru.
Regimul de dozare	*Ribomunil*: intern – doza pentru o priză – 3 comprimate sau granule în pachet, dimineața înainte de masă cu dizolvarea granulelor în apă. Se indică timp de 4 zile pe săptămînă, 3 săptămâni în I lună, apoi câte 4 zile pe lună, timp de 5 luni. S/c – câte 4 injecții la cură (o injecție pe săptămână). Administrarea parenterală se recomandă de alternat cu aerosolul (la adulți şi copii câte o doză în fiecare nară de 2-3 ori pe zi. Durata curei 15 zile, care se repetă după o săptămână). *Bronhomunal*: se indică dimineața înainte de masă. În perioada acută a maladiei câte o capsulă în zi timp de la 10 la 30 zile. Cu scop profilactic – câte o capsulă în zi timp de 10 zile, fiecare lună, timp de 3 luni la rând. În caz de necesitate se foloseşte concomitent cu antibioticele. *Prodighiozan*: se administrează i/m, câte 0,5-0,6 ml soluție 0,005% o dată în 4-7 zile. Durata curei 3-5 injecții. Se poate folosi, chiar şi se recomandă în asociere cu antibioticele. Inhalator, o cură de 4-5 inhalații cu 5 ml sol. 0,005%, câte o inhalație de 2 ori pe săptămână, îndeosebi în maladiile sistemului respirator. *Pirogenal*: i/m odată la 2-3 zile. Doza inițială – 25-50 doze pirogene minimale (DPM), care creşte t^0C până la $37{,}5$-38^0C. Această doză se administrează până t^0C se normalizează. Apoi treptat doza se creşte cu 25-50 DPM. Doza maximă pentru adulți – 1000 DPM. Cura include 10-30 injecții. Preparatul se foloseşte numai în condiții de staționar.

PREPARATELE ENTOMOLOGICE CA IMUNOMODULATOARE

Parametrii	***Imupurin***
Componența	Preparatul reprezintă o lipoproteină extrasă din țesuturile (pupe) insectelor de specia Lepidoptere, care conține: proteine – 20,8 - 21,4 g/l; lipide – 121,5 mg/g; colesterol – 0,080 mg/g; trigliceride – 89,4 mg/g; amilază – 13,5 UI/g; lipază – 110 mUI/g; antioxidanți – 11,54 g/kg; aminoacizi esențiali şi non-esențiali (fenilalanină, acid glutamic, asparagină, lizină, leucină, treonină, alanină, glicină, prolină, valină etc.) – 55,48 mg/100mg.
Proprietățile farmacologice	- posedă acțiune imunomodulatoare, antioxidantă, hepatoprotectoare, antiproliferativă şi antivirală; - acțiunea imunomodulatoare poate fi determinată de: a) creşterea rezistenței nespecifice; b) stimularea fagocitozei neutrofilelor şi macrofagelor; c) influența asupra imunității celulare (proliferarea şi diferențierea T-limfocitelor, normalizarea raportului dintre T-helperi şi T-supresori, T- şi B-limfocite); d) intensificarea capacității de formare a interferonilor (interferonogeni); e) stimularea producerii anticorpilor, limfochinelor. - acțiunea antioxidantă se datorează inhibării peroxidării lipidelor şi captării radicalilor liberi; - acțiunea hepatoprotectoare prin creşterea funcției de sinteză şi detoxicare a hepatocitelor prin conținutul de proteine, aminoacizi şi fosfolipide.
Indicațiile şi regimul de dozare	Preparatul se indică în tratamentul complex al: - stărilor imunodeficitare secundare cu dereglarea preponderentă a imunității humorale; - maladiilor infecțioase şi inflamatoare cu imunitatea celulară scăzută; - endo- şi exointoxicări cu dereglări ale funcțiilor ficatului şi altor organe; - afecțiunilor virale; - stărilor cu micşorarea rezistenței organismului (reconvalescențe, în postchimioterapie, radioterapie etc.); - proceselelor regeneratoare lente (combustii, ulcere trofice, herpesul oftalmic etc.); - complicațiilor infecțioase după intervenții chirurgicale, traume şi alte procese patologice, însoțite de procese inflamatoare. Imupurinul se indică câte 1 capsulă 150 mg de 2 ori/zi, după masă timp de o lună. În cazul hepatitelor cronice se prescrie timp de 3-6 luni în dependență de evoluția clinică a bolii
Contraindicațiile	Preparatul este contraindicat în: - hemoragii gastrointestinale; - ulcer gastric şi duodenal; - astm bronşic; - leucopenie, agranulocitoză; - graviditate şi lactație; - hipersensibilitate la componenți;
Reacțiile adverse	Preparatul poate produce: vertij, greață, reacții alergice

IMUNOSTIMULATOARELE DE ORIGINE VEGETALĂ

TONIZANTELE GENERALE ŞI ADAPTOGENELE

Influenţa asupra sistemului imun	*Particularităţile de utilizare*
Este variată şi contradictorie: - cresc proprietăţile de adaptare şi rezistenţa organismului către factorii chimici şi fizici, infecţii, acţiunea toxică a medicamentelor; - manifestă acţiune antistres; - amplifică funcţiile energetice şi plastice ale organismului prin influenţa asupra diferitor sisteme enzimatice cu asigurarea rezistenţei organismului; - preparatele de Ginseng pot avea acţiune diferită:cele ce conţin ginsenoidul Rg_1 – stimulează, iar Rb_1 – inhibă. Efectul va depinde de dozele individuale.	- preparatele din Ginseng au un caracter sezonier, cu eficacitate maximă toamna şi iarna, iar în alte timpuri necesită doze mai mici; - se indică: tinctura de Ginseng câte 15-25 picături de 3 ori/zi până la masă sau comprimate 0,15-0,3 de 3 ori pe zi, extractul din Rodiola roză câte 5-10 picături cu 15-30 minute înainte de masă, timp de 10-20 zile. Tinctura şi extractul din lămâi chinezesc se indică câte 20-30 picături de 2-3 ori pe zi înainte de masă sau 4 ore după masă; - sunt puţin toxice şi doar la doze mari provoacă insomnie, iritabilitate, senzaţie de frică; - sunt contraindicate în: hipertensiune arterială, hipertensiune intracraniană, cu precauţie – în maladiile infecţioase.

IMUNOSTIMULATOARELE DE ORIGINE FUNGICĂ

Parametrii	**Zimozan**	**Nucleinat de sodiu**
Acţiunea imunostimulatoare	- stimulează factorii rezistenţei nespecifice; - activează leuco- şi eritropoieza; - creşte activitatea T-limfocitelor şi mai puţin a B-limfocitelor; - induce sistemul complementului prin transformarea C_3 în C_{3a} (agent citotoxic endogen) şi C_{3b} (activează macrofagii); - poate manifesta şi proprietăţi imunodepresive.	- influenţează asupra celulelor: T- şi B-limfocite, T-helperi, T-supresori, macrofagi, neutrofile; - modifică cantitatea, proliferarea, activitatea micotică, migrarea, cooperarea şi transformarea limfocitelor; - creşte producţia de interferoni, lizocim şi alţi factori nespecifici; - stimulează activitatea măduvei cu reacţie leucocitară şi stimularea limfopoiezei (prin activarea metabolismului, sintezei ADN, ARN, proteinelor, ATP etc.).
Indicaţiile	- infecţii cronice cu evoluţie lentă; - tratamentul complex al tuberculozei pulmonare la eficacitatea minimă a chimioterapicelor; - farmacoterapia complexă a pielonefritei, maladiilor inflamatorii a organelor genitale la femei şi bărbaţi; - efectuarea chimio- şi radioterapiei (pe fondalul lor şi în intervalul dintre ele).	- infecţiile bacteriene nespecifice şi specifice cu imunodeficienţă; - infecţii virale (hepatită, pneumonia indusă de corinebacterii, keratită herpetică, parotita cronică etc.); - maladii cu component alergic (astm bronşic, reumatism).
Regimul de dozare	Câte 1 ml pe zi, timp de 10-20 zile.	Sub formă de pulbere câte 0,1-0,2 înainte de masă sau 0,25-1,0 după masă. I/m- 5-10 ml sol. 5%, cura de 10-15 zile.

IMUNOSTIMULATOARELE DE ORIGINE ANIMALIERĂ PREPARATELE DIN MĂDUVĂ HEMATOPOETICĂ - MIELOPID

Parametrii	*Caracterizarea mielopidului*
Acţiunea imunomodula-toare	- influenţează B-limfocitele cu creşterea imunităţii umorale; - creşte sinteza de anticorpi prin majorarea populaţiei limfocitelor imune. Efectul se manifestă deja peste 16-20 ore. Spre deosebire de alte imunostimulatoare acţionează şi peste câteva zile de la începutul infecţiei, în faza productivă a răspunsului imun; - creşte numărul T-limfocitelor, reface nivelul Ig.
Indicaţiile	- infecţii cronice şi cu evoluţie lentă; - pneumonii cronice şi alte afecţiuni pulmonare nespecifice; - osteomielite traumatice; - profilaxia complicaţiilor infecţioase după intervenţii chirurgicale, traume şi alte procese patologice; - după chimio- şi radioterapie.
Regimul de dozare	Mielopidul se utilizează în tratamentul complex. Preparatul se indică s/c, zilnic sau peste o zi, câte 6 mg, 3 injecţii cu repetare peste 10 zile. Doza pentru o cură 27 mg.
Reacţiile adverse	- ameţeli; - slăbiciune; - greaţă; - hiperemie şi dureri în locul injectării; - hipertermie.

IMUNOMODULATOARELE DIN TIMUS

Timalina	T-activina
- Activează sistemul imun celular şi T-umoral, fagocitoza, procesele de regenerare a ţesuturilor şi hemopoiezei. - Este indicată în stările şi bolile, cauzate de deficitul imun primar sau secundar (în acelaşi timp şi pentru tratarea osteomielitei sepsisului cronic, arsurilor, pneumoniei cronice etc.). - Este indicată pentru profilaxia complicaţiilor infecţioase, stimularea hemopoiezei,imunităţii şi proceselor regeneratoare după traume şi intervenţii chirurgicale, în tratarea cancerului cu remedii chimioterapice şi raze etc. - Poate provoca reacţii alergice.	- Activează predecesorii T-kilerilor. - Activează migraţia şi diferenţierea celulelor iniţiale a sistemului imun. - Activează capacitatea T-limfocitelor de a sintetiza mediatorii imunităţii celulare. - E activă la bolnavii cu cancer şi limfogranulomatoză.

INTERFERONII CA IMUNOSTIMULATOARE

Caracterizarea generală	Interferonii recombinaţi
- la om au fost identificaţi 3 tipuri de interferoni – α, β, γ; - interferonii umani sunt produşi de leucocite, fibroblaşti, T-limfocite; - sunt factori endogeni de protecţie faţă de infecţiile virale; - blochează replicarea intracelulară a virusurilor; - inhibă multiplicarea celulară; - cresc activitatea fagocitară a macrofagilor, antigenilor superficiali ai compatibilităţii histologice (HLA); - oprimă transformarea monocitelor în macrofagi, preadipocitelor în adipocite; - pot stimula sau inhiba producerea de anticorpi; - alfa-interferonul inhibă proliferarea celulară, creşterea tumorilor – acţiune antitumorală; - interferonul leucocitar uman se foloseşte topic, deoarece la administrarea parenterală provoacă reacţii sistemice grave.	- sunt căpătaţi prin metodele ingineriei genetice şi hibridizării genetice cu folosirea unor tulpini de microorganisme (pseudomonade, bacilul coli etc.); - reaferonul este un analog al alfa-2-interferonului leucocitar şi posedă acţiune antivirală, imunomodulatoare şi antitumorală; - efectul imunostimulator este cauzat de normalizarea raportului T-helperi/T-supresori, creşterea citotoxicităţii celulelor naturale – kilerilor şi macrofagilor. - indicaţiile: hepatită virală, conjunctivită virală, keratite, uveite, mieloleucocitoză cronică, cancer renal etc. - reacţiile adverse: frisoane, hipertermie; reacţii alergice cutanate (erupţii, prurit); leucopenie, trombocitopenie etc.

IMUNOSTIMULATOARELE RECOMBINATE

Factorii granulocitari umani:	**Factorii granulo-macrofagali umani:**	**Interferonii:**
- filgrastim, lenograstim, nartograstim	- molgramostim - sargramostim	- alfa-2-interferon (reaferon)

CARACTERIZAREA FILGRASTIMULUI ŞI MOLGRAMOSTIMULUI

Filgrastim	**Molgramostim**
- reprezintă un polipeptid sau o hemocitokină căpătat prin inginerie genetică cu participarea E.coli; - specific modifică supravieţuirea, proliferarea sau diferenţierea celulelor predecesoare ale hemopoiezei; - efectul hemocitokinelor se caracterizează prin capacitatea de a stimula formarea unor colonii de celulele predecesoare hematopoietice, de aceea polipeptidele ce stimulează astfel de colonii au fost numite factori stimulatori de colonii. Sub influenţa lor din celulele pluripotente se pot forma diferite celule sanguine; - accelerează formarea şi eliberarea neutrofilelor în sângele periferic deja după 24 ore.	- căpătat prin inginerie genetică; - reprezintă o proteină ce constă din 127 aminoacizi; - stimulează creşterea şi maturarea T-limfocitelor, granulocitelor, monocitelor; - mai esenţial ca filgrastimul creşte fagocitoza.
Indicaţiile: - neutropenia idiopatică ciclică sau ereditară; - la bolnavii cu neutropenie; - profilaxia primară a neutropeniei după chimioterapie; - tratamentul şi profilaxia infecţiilor micotice la bolnavii oncologici.	**Indicaţiile:** - profilaxia şi tratamentul neutropeniei după chimioterapie; - tratamentul sepsisului; - tratamentul leucopeniei; - tratamentul bolnavilor cu SIDA; - profilaxia complicaţiilor infecţioase.
Reacţiile adverse: - mialgii şi artralgii; - hipertermie; - dureri neînsemnate în locul injectării; - dizurie; - hipotensiune arterială tranzitorie.	**Reacţiile adverse:** - mialgii şi artralgii; - dureri în locul administrării; - convulsii, pareze; - dereglări dispeptice; - dispnee; - hipotensiune arterială, aritmii; - pericardită; - insuficienţă cardiacă; - reacţii alergice (prurit, erupţii): Se suportă mai rău ca filgrastimul.
Se indică s/c sau i/v timp de 30 minute. Concentraţia terapeutică după administrarea s/c se menţine 8-16 ore.	Se indică s/c sau i/v.
T ½ - 3,5 ore.	T ½ - 1-2 ore.

IMUNOMODULATOARELE SINTETICE. LEVAMIZOLUL

Acţiune stimulatoare asupra imunităţii,ce probabil e cauzată de majorarea în limfocite a GMPc (care activează proliferarea T- şi B-limfocitelor mature, secreţia factorilor imunităţii). - stimulează imunitatea celulară şi umorală T-dependentă, nu exercită acţiune directă asupra B-limfocitelor şi formarea anticorpilor; - măreşte activitatea fagocitară a macrofagilor şi neutrofilelor; - practic nu schimbă imunitatea normală; - activează imunitatea celulară, patologic modificată, la bătrâni; - se indică la maturi câte 150 mg odată sau 2 ori în săptămână de la 2-3 săptămâni până la 1 an sau mai mult; - e comparativ toxic: tulburări gastrointestinale, insomnie, erupţii cutanate, agranulocitoză, sindrom pseudogripal.

ANTISEPTICELE ŞI DEZINFECTANTELE

Antisepticele – substanțe ce exercită acțiune bactericidă (omoară) şi/sau bacteriostatică (inhibă creşterea) asupra microorganismelor aflate pe un țesut viu (piele, mucoase, cavități naturale, plăgi)
Dezinfectantele – substanțe ce distrug agenții patogeni din mediul extern (diferite obiecte şi instrumente, pansamente, îmbrăcăminte, mobilă, pereți, excrete).

CLASIFICAREA ANTISEPTICELOR

I. După structura chimică	
1. Alcoolii	- alcool etilic, alcool izopropilic,
2. Acizii	- acid boric, acid benzoic, acid salicilic, acid undecilenic, - benzil-benzoat
3. Aldehidele	- aldehida formică, metenamină, glutaraldehidă
4. Derivații halogenați	- hipoclorid de sodiu, cloramină, halazonă, - iod, soluția Lugol, - iodonat, iodoform, iodinol, iodasept, polivinil-pirolidon-iod,
5. Preparatele metalelor	- diclorură de mercur, oxicianură de mercur, - nitrat (azotat) de argint, colargol, protargol, - sulfat de cupru, oxid de cupru, - sulfat de zinc, clorura de zinc,
6. Derivații fenolici	- fenol, crezol, tricrezol, rezorcină, policrezulen, - hexoclorofen, triclorosan,
7. Coloranții	- acridină, - etacridină, - albastru de metilen, - cristal violet, - verde de briliant,
8. Preparatele oxigenului	- peroxid de hidrogen, permanganat de potasiu,
9. Derivații nitrofuranului	- nitrofural, furagină,
10. Derivații 8-oxichinolinelor	- clorchinaldol, cliochinol,
11. Uleiurile eterice	- ulei de tim, ulei de cuişoare, ulei de scorțişoară, - ulei de eucalipt, ulei de mentă,
12. Derivații de chinoxalină	- dioxidina
13. Derivații de imidazol	- micosolon, clotrimazol, ketoconazol,
14. Bazele	- soluție de amoniac, hidrocarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu,
15. Derivații de biguanide	- clorhexidină.
16. Detergenții	a) agenții cationici: - benzalconiu, cetilpiridiniu, decualiniu, b) agenții anionici: - săpunuri propriu-zise, laurilsulfonat de sodiu, ricinoleat de sodiu c) amfoteri (neonici): - dodicina
17. Diverse	a) de origine animalieră – lizocim, b) de origine vegetală – romazulan, clorofilipt, novoimanină, alilcep, sangviritină, c) de origine minerală – bitiol, vinilină, unguent de naftalan etc., d) sintetice – nucină, usinat de sodiu.

CERINȚELE FAȚĂ DE ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

1. Să nu posede acțiune toxică, organotropă, alergizantă, mutagenă, oncogenă, teratogenă, iritantă asupra macroorganismului.
2. Să posede activitate antimicrobiană marcată şi un indice de activitate mare.
3. Să posede acțiune microbocidă sau microbostatică.
4. Să aibă spectru antimicrobian adecvat.
5. Să posede timp variat de acțiune (de durată scurtă şi lungă).
6. Să fie într-o formă medicamentoasă (pulbere) aptă pentru păstrarea îndelungată.
7. Formele medicamentoase utilizate nu trebuie să coloreze pielea pacientului, să altereze pansamentele, lengeria, îmbrăcămintea, să nu emită miros neplăcut.
8. Formele medicamentoase să fie rezistente la lumină, T^0C, să nu piardă activitatea la sterilizare, păstrare şi contactul cu substratele bioorganice.
9. Să fie bine solubile în lipide şi slab sau moderat în apă pentru a fi mai eficiente şi a micşora efectele toxice sistemice.
10. Să nu posede proprietăți antigenice
11. Trebuie să fie accesibile, ieftine şi ecologic pure.
12. Să posede un şir de efecte secundare ce ar amplifica eficacitatea şi ar reduce toxicitatea.
13. Excipienţii folosiţi să nu influenţeze activitatea lor şi să nu potenţeze efectele adverse.
14. Preparatele combinate pot fi acceptate dacă ele realizează un efect sinergic, iar reacțiile adverse nu se potențează şi nu creşte incidența lor.

CONDIȚIILE CE DETERMINĂ ACTIVITATEA ANTISEPTICELOR

Activitatea antisepticelor este influențată de:
- 1. concentrația antisepticului la locul de acțiune, ce determină efectul bacteriostatic sau bactericid;
- 2. substratul organic existent la locul de acțiune (ser, sânge, puroi, țesuturi necrotizate etc.), care, de regulă, micşorează eficacitatea preparatelor;
- 3. flora microbiană prezentă – sensibilitatea descreşte după cum urmează – cocii gram pozitiv > cocii gram negativ > bacilii gram pozitiv > bacilii gram negativ > micobacteriile >formele sporulate, virusurile, fungii;
- 4. mărimea populației microbiene – cu cât ea este mai mare cu atât efectul este mai mic;
- 5. acțiunea concomitentă a altor agenți antimicrobieni cu elemente de sinergism sau antagonism;
- 6. forma farmaceutică sub care se foloseşte antisepticul;
- 7. factorii de mediu – pH-ul, umiditatea relativă a aerului, duritatea apei;
- 8. factorii locali – mecanici sau chimici.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTISEPTICELOR

Mecanismele de acțiune	***Grupele de preparate***
Acțiunea la nivelul peretelui celular sau membranei externe a microorganismelor prin influența asupra componenților acestora (peptidoglicanilor, lipopolizaharidelor, proteinelor etc.) cu diminuarea rezistenței lor.	aldehidele
Acțiunea la nivelul membranei celulare citoplasmatice prin modificarea funcțiilor sau lezarea ei	fenolii, acizii organici, coloranții acridinici, detergenții, clorhexidina etc.
Acțiunea la nivelul acizilor nucleici prin: a) intercalarea în structura acizilor nucleici b) alchilarea componenților acizilor nucleici c) ruperea catenei de ADN şi/sau ARN prin radicali liberi d) agregarea materialului nuclear	 coloranții acridinici; aldehidele; oxidanții; nitratul (azotat) de argint.
Acțiunea asupra proteinelor celulare prin: a) denaturarea proteinelor b) alchilarea proteinelor c) coagularea proteinelor din citoplasmă d) denaturarea proteinelor enzimatice	 alcoolii, fenolii; aldehidele; halogenații; oxidanții, coloranții, preparatele metalelor grele.

EFECTELE ANTISEPTICELOR

Efectul	*Exemple de antiseptice*
astringent şi antiinflamator	permanganatul de kaliu, hexatidina, aldehidele, policrezulenul, acizii, uleiurile eterice, preparatele metalelor grele, alcoolii;
deodorant	oxidanții, halogenii, hexatidina, aldehidele, acizii, uleiurile eterice, derivații de tiosemicarbazonă, fitoseptul, romazulanul;
antimicotic	preparatele iodului, coloranții, acizii, bazele, uleiurile eterice, alcoolii, detergenții, nitrofuranii;
hemostatic	oxidanții, hexatidina, etacridina, policrezulenul;
cauterizant	preparatele iodului, oxidanții, aldehidele, acizii, preparatele metalelor grele;
cheratoplastic şi regenerator	nucina, rezorcina, policrezulenul, nitrofuranii, romazulanul, uleiurile eterice;
iritant	permanganatul de kaliu, preparatele iodului, fenolii, aldehidele, bazele, uleiurile eterice, alcoolii, preparatele metalelor grele, detergenții;
amebicid	preparatele iodului, coloranţii;
antipruriginos	romazulanul, uleiurile eterice, ac. benzoic;
anestezic local	uleiurile eterice, iodoformul;
analgezic	ac.salicilic, hexatidina;
revulsiv	preparatele iodului, alcoolii, uleiurile eterice, fitoseptul;
expectorant	preparatele iodului, uleiurile eterice;
decolorant	peroxidul de hidrogen, preparatele clorului.

ALDEHIDELE (ALDEHIDA FORMICĂ, NOXITOLINA, METENAMINA)

Parametrii	*Caracterizarea*
Proprietățile fizico-chimice	- la t^0C camerei este un gaz incolor cu miros caracteristic şi gust caustic; - posedă acțiune iritantă asupra mucoaselor la inhalare; - la t^0C de 40^0C efectul dezinfectant este mai mare decât la 2^0C de 15 ori; - se livrează sub formă de soluție apoasă 36,5-37,5% (formol sau formalină).
Proprietățile farmacologice	1. Este un antiseptic şi dezinfectant universal cu o înaltă activitate antimicrobiană. Posedă acțiune: - antiseptică şi dezinfectantă; - deodorantă; - astringentă şi tanantă. 2. Posedă acțiune bactericidă sau statică față de bacterii, fungi, virusuri, protozoare.
Mecanismul de acțiune	1. Aldehida formică este o substanță reductoare foarte puternică. Uşor interacționează cu sărurile de amoniu, amidele, aminoacizii, precipitează multe metale. 2. Blochează NH_2 –grupele din proteine, iar la concentrații mari produce precipitarea lor. Posibil, aceasta este cauzată de formarea unor compuşi ireversibili ai alcoolului metilic (format la reducerea aldehidei formice în soluții apoase) cu proteinele, acizii nucleici şi enzimele. 3. Inactivează toxinele microbiene cu pierderea proprietăților toxice.
Indicațiile	- pentru prelucrarea mâinilor – soluții, unguente, aerosol 0,5-1%; - pentru irigarea cavităților- soluții diluate în proporția 1:2000-1:3000; - în dezinfectarea instrumentelor chirurgicale, încăperilor; - în hiperhidroză plantară - local soluții 2-10%; - pentru conservarea pieselor anatomice; - pentru prepararea anatoxinelor.
Alte preparate	1. Noxitolina – eliberează lent aldehida formică şi se foloseşte pentru irigarea cavităților organismului şi fistulelor sub formă de soluții apoase 1-2,5%. 2. Metanamina (hexametilentetramina) – în mediul acid eliberează aldehida formică. Se foloseşte în infecțiile căilor urinare, mai rar biliare, intern sau i/v (sol. 40%-5-10 ml care în mediul acid se descompune cu eliberarea substanței active). 3. Lizoformul – soluție alcoolică a aldehidei formice în săpun. Se utilizează ca dezinfectant, antiseptic sub formă de soluții 1-4%.

COLORANȚII

Parametrii	*Caracterizarea coloranților*
Clasificarea	- Derivații acridinici – acridina, etacridina. - Derivații azolici – fenazopiridina. - Derivații de trifenilmetan – cristal violet, verdele de briliant. - Derivații de fenotiazină – albastru de metilen (metiltionină). - Derivații de pirimidină - hexatidină
Mecanismul de acțiune	1. Competiția cu enzimele pentru ionii de hidrogen; 2. Dereglarea schimbului de ioni în celula microorganismului; 3. Alterarea proteinelor celulare. Prin aceste mecanisme se dezvoltă acțiunea bacteriostatică sau bactericidă, fungicidă, amebicidă şi antihelmintică prin efect direct sau după transformarea în metaboliți activi.
Particularitățile de utilizare	**Etacridina (rivanol):** Se foloseşte în chirurgie, ginecologie, urologie, oftalmologie, dermatologie, otorinolaringologie şi stomatologie pentru prelucrarea şi tratamentul: - plăgi proaspete şi infectate – soluție 0,05-0,2%; - spălături ale cavităților pleurale, abdominale (pleurite şi peritonite cu puroi), articulațiilor şi vezicii urinare (artrite şi cistite cu puroi) – soluție 0,05-0,1%; - furuncule, carbuncule, abcese – soluție 0,1-0,2%; - conjunctivite – soluție 0,1%; - spălături ale uterului în perioada postnatală – soluție 0,1%; - dermatologie – unguent 1%; pastă 5-10%; pudră 2,5%. **Cristal violet (violet de gențiană)**: - plăgi infectate; - escare, ulcere; - dermatite, dermatomiozite; - stomatite, infecții streptococice sau fungice ale mucoasei bucale; - amestecul de violet de gențiană şi acriflavină se indică pentru aplicații în buzunarele septice şi tratamentul gingivitei ulcero-membranoase. Fl.soluție alcoolică 2% - 10 ml. **Albastru de metilen (metiltionina)**: a) utilizarea topică sub formă de soluții alcoolice 1-3% pentru: - profilaxia infectării traumelor mici ale pielii; - tratamentul afecțiunilor purulente şi inflamatorii ale pielii (piodermii, furuncule); - combustii; b) spălături ale vezicii urinare (cistite, uretrite) – soluții apoase 0,02%; c) intern în cistite, uretrite, methemoglobinemie. **Verdele de briliant**: Extern, sub forma de soluții alcoolice sau apoase 1-2% pentru: - profilaxia infectării traumelor mici ale pielii; - tratamentul formelor uşoare ale maladiilor purulente ale pielii (piodermii, furuncule, blefarite etc.). Acțiunea antiseptică este mai pronunțată la soluțiile alcoolice. **Hexatidină** (stomatidină, hexoral etc) Fl.soluție în flacoane a 60 şi 200 ml, aerosol a 40 ml. Fd. Derivat de pirimidină cu proprietăți antiseptice datorită concurenței cu tiamina, necesară pentru dezvoltarea normală a bacteriilor gram - pozitiv şi gram-negativ, fungilor. Posedă de asemenea acțiune astringentă, mucilaginoasă, hemostatică, analgezică şi deodorantă. Durata efectului 10-12 ore. Indicații: maladii inflamatorii ale cavității bucale (stomatite, afte, gingivită, paradontoză, paradontopatii etc) şi faringelui (tonsilită, faringită etc.); candidoze ale cavității bucale şi faringelui; hemoragii gingivale; igiena cavității bucale (în halitoză - maladii cu miros neplăcut).

HALOGENII CA ANTISEPTICE
CARACTERIZAREA PREPARATELOR CLORULUI (CLORUL, CLORAMINA, HALAZONA)

Parametrii	***Caracterizarea***
Preparatele	- hipocloriţii: hipocloritul de sodiu şi calciu; - compuşi organici cloruraţi: cloramina, halazona etc.
Mecanismul de acţiune	- eliberează clorul activ, care, posibil, formează acid hipocloric, ce: a) manifestă proprietăţi oxidante prin influenţarea grupelor tiolice (SH) ale enzimelor şi proteinelor; b) contribuie la halogenarea amino (NH_2) grupelor proteinelor din citoplasmă.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant asupra bacteriilor gram „+"şi gram „- " (în concentraţii mici), protozoarelor, virusurilor; - deodorant; - decolorant; - detoxifiant.
Particularităţile de acţiune şi utilizare	- efectul antiseptic se reduce în prezenţa puroiului, sângelui, ţesuturilor necrotice etc.; - antisepsia tegumentelor, plăgilor (soluţie 0,25-0,5% cloramină); - prelucrarea instrumentelor, lenjeriei, eliminărilor de la pacienţi (cloramina); - prelucrarea apei (halazona); - **în stomatologie se utilizează:** a) hipocloritul de sodiu în tratamentul stomatitei ulcerative acute (sol.0,5%), curăţarea protezelor (sol.1%), irigarea canalelor (sol.5%); b) hipocloritul de calciu ca înălbitor al dinţilor; c) cloramina pentru: gargarisme în miros neplăcut (apa de gură - sol.0,2%); tratamentul endodontic (supuraţii apicale - sol 2-4%); înlăbitor al dinţilor şi spălarea protezelor; prelucrarea canalului corneal în tratamentul periodontitelor (sol 1-2%).
Acţiunea antiseptică şi dezinfectantă	- bacterii (G+ şi G-) în concentraţii mici (0,0002%); - protozoare, virusuri; - microbi acidorezistenţi – concentraţii mari; - efectul se micşorează în prezenţa substanţelor organice.
Indicaţiile	- dezinfecţia apei de băut; - dezinfecţia apelor infectate din spitale; - dezinfecţia instrumentelor, lenjeriei, sputei, puroiului, urinei, sângelui, fecalelor, încăperilor; - antisepsia tegumentelor, plăgilor, mucoasei vaginale; - ca decolorant, deodorant şi detoxifiant.
Reacţiile adverse	- acţiune iritantă asupra mucoasei (conjunctivală, nazală, laringiană) la concentraţia > 1/10 000; - concentraţiile mari pot produce acidoză, edem pulmonar acut, colaps, deces.

ULEURILE VOLATILE CA ANTISEPTICE
Sunt amestecuri de substanțe de natură terpenoidă cu miros şi gust caracterstic

Preparatul	*Caracterizarea*
Uleiul de tim	- se obține din Thymus vulgaris şi conține 20-30% de timol; - exercită efecte: - antibacterian intens, - fungicid, - antihelmintic, - anestezic local, - antipruriginos; - expectorant, - stimulează SNC, - se indică local sub formă de soluții alcoolice, unguente 1-5%, gargarisme.
Uleiul de cuişoare	- se obține din mugurii plantei tropicale Eugenia caryophyllate şi conține 70-95% eugenol; - posedă acțiune: - antiseptică, - anestezică locală (datorită liposolubilității şi afinității față de fibrele nervoase), - stimulează dezvoltarea odontoblaştilor; - expectorantă; - se foloseşte în stomatologie ca antiseptic şi anestezic local la prepararea pastelor dentare.
Uleiul de scorțişoară	- se obține din scoarța plantei Cinnamomum ceylanicum şi conține 70% aldehidă cinamică; - manifestă efecte: - antibacterian, - fungicid, - antiseptic, - expectorant.
Uleiul de eucalipt	- se obține din frunzele de Eucalyptus globulus şi conține eucoliptol, pinen; - exercită efecte: - bacteriostatic, - hiperemiant, - expectorant; - se utilizează inhalator.
Uleiul de mentă	- se obține din frunzele de Mentha piperita şi conține mentol, aldehide, acizi, terpene; - posedă acțiune: - antibacteriană; - antifungică; - anestezică locală; - antipruriginoasă; - antispastică; - coleretică; - antiflatulentă. - se utilizează în diverse patologii conform acțiunilor menționate.

CARACTERIZAREA OXIDANȚILOR

Parametrii	Peroxidul de hidrogen	Permanganatul de Kaliu
Mecanismul de acțiune	Peroxidaza (Catalaza) ↓ $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + \uparrow O_2$ -O_2 posedă proprietăți oxidante asupra componentelor structurale ale microorganismelor; - O_2 interacționează cu grupele SH ale proteinelor cu inhibarea activității micro-organismelor; - O_2 pătrunde în antractuozitățile plăgilor cu formarea unei spume albicioase ce mecanic îndepărtează celulele microbiene şi țesuturile necrotizate	- $2 KM_nO_4 + H_2O \rightarrow 2KOH + 2MnO + 3O\uparrow$ - Oxigenul atomar interacționează cu grupele SH ale proteinelor cu inhibarea activității microorganismelor; - Oxigenul atomar are o acțiune antioxidantă mai puternică ca oxigenul molecular
Efectele	- antiseptic - rapid şi de scurtă durată, bactericid asupra germenilor gram pozitiv şi gram negativ, inclusiv anaerobi, iar la concentrații mari şi sporicid; - de curățire mecanică datorită penetrării în antractuazitățile plăgilor cu îndepărtarea detritusurilor şi celulelor bacteriene, - deodorant; - decolorant (soluția concentrată); - hemostatic (soluția concentrată), - cauterizant.	- antiseptic mai puternic, bactericid asupra germenilor gram pozitiv şi gram negativ, inclusiv anaerobi, iar la concentrații mari şi sporicid; - deodorant; - astringent (prin MnO_2); - iritant; - cauterizant (la concentrații mari).
Indicațiile	- prelucrarea plăgilor şi mucoaselor; - spălături ale cavității buco-faringiene, - irigarea canalelor după debridare; - tratamentul gingivitei ulcerative şi hipertrofice; - tratamentul "limbii păroase" ca reacție adversă la utilizarea cloramfenicolului; - oprirea hemoragiilor capilare; - decolorarea petelor pigmentate în dermatologie; - decolorarea țesăturilor.	- prelucrarea plăgilor şi mucoaselor; - irigarea cavităților în urologie şi ginecologie; - spălături gastrice în intoxicații cu morfină, alcaloizi, fosfor; - prelucrarea ulcerelor superficiale; - tratamentul combustiilor; - gargarismul cavității bucale; - stomatite şi gingivite ulcero-necrotice.
Utilizarea	- în prelucrarea plăgilor - apa oxigenată (soluție 3% H_2O_2); - spălături ale cavității bucale şi altor mucoase - apa oxigenată (diluată 1:1 sau 1:2 cu apă); - ca deodorant - apa oxigenată (1-2 lingurițe) sau perhidrol (10 picături sol. 30% H_2O_2) la un pahar cu apă. - ca hemostatic - soluția 20-30% H_2O_2 aplicată prin tampon; - în gingivita hipertrofică soluția 5% H_2O_2 se injectează la baza papilei.	- prelucrarea plăgilor - soluții 0,1-0,5%; - spălături ale cavității bucale – soluții 0,01-0,1%; - prelucrarea combustiilor şi ulcerelor superficiale - soluții 2-5%; - irigarea în urologie şi ginecologie - soluții 0,02-0,1%; - spălături gastrice - soluții 0,02-0,1%.
Formele de livrare	- perhidrol - soluție 30% H_2O_2 şi comprimate 1,5g; - apă oxigenată - soluție 3% H_2O_2	- pulbere; - flacoane soluție 0,1% 500 ml sau 1% - 20 ml.

DERIVAŢII FENOLULUI CA ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Parametrii	***Caracterizarea***
1	**2**
Preparatele	**Fenol, crezol, rezorcină, timol, eugenol, policrezulen etc.**
Farmaco-dinamia	- acţionează prin precipitarea proteinelor, precum şi manifestă acţiune destructivă asupra structurilor şi macromoleculelor care se soldează cu dereglări ireversibile ale lor; - flora gram^{+} este mai sensibilă ca gram^{-}; - distruge formele vegetative ale microrganismelor; - sporii rezistă câteva zile la concentraţii de 1%, iar bacilul Koch este rezistent; - posedă efect anestezic local (2%); - posedă efect iritant şi cauterizant (peste 5%); - acţiunea se păstrează în prezenţa proteinelor, deoarece nu formează complexe stabile; - favorizează penetrarea unor substanţe (inclusiv a anestezicelor locale); - are capacitate mare de penetrare şi poate provoca leziuni profunde ce se vindecă greu; - acţiunea locală este majorată de alcool, dar diminuată de glicerină şi ulei, în mediul alcalin şi la temperaturi joase.
Particula-rităţile de acţiune şi utilizare	**Fenolul:** - are miros pătrunzător şi gust metalic; - posedă efect bacteriostatic la concentraţii 0,2-1%, bactericid - 3-5%; - datorită potenţei citotoxice nu trebuie să vină în contact cu gingia, iar utilizarea endodontică poate produce gangrenă apicală; - ca dezinfectant sol.2-5% pentru dejecţii, spută etc; - ca antiseptic în stomatologie pentru: a) prelucrarea canalelor corneale şi ţesuturilor dentare dure (soluţiile Platonov, Walkhoffi Bonain); b) analgezie după amputarea pulpei dentare; c) pregătirea pastei de obturaţie provizorie (în amestec cu eugenolul); d) devitalizarea pulpei dentare la dinţii de lapte (sol. apoasă 5%); e) aplicarea pe pulpa ulcerată expusă (sol. apoasă 2%). **Rezorcina:** - cedează după activitate fenolului, dar este mai puţin toxică; - manifestă activitate antimicotică; - posedă efect keratoplastic (concentraţii 2%); - posedă efect keratolitic, iritant şi cauterizant; - se utilizează în afecţiuni cutanate (micoze, eczemă, seboree etc.), conjunctivite; - impregnarea şi plombarea canalelor corneale (soluţia concentrată şi pasta rezorcină - formalină); - cauterizarea granulaţiilor din canalele dentare. **Crezolul:** - de 3 ori mai activ ca fenolul fără a fi mai toxic; - se solubilizează cu ajutorul alcaliilor sau săpunurilor, obţinându-se bisol şi creolină; - pentru dezinfecţia dejecţiilor se foloseşte creolina sub formă de emulsie 5-10% în apă; - antiseptic în stomatologie: a) tratarea infecţiilor pulpare (în amestec cu camfor, mentol şi formol); b) antisepsia canalelor dentare (amestec 3 părţi crezol cu o parte aldehidă formică); c) antiseptic în medicina veterinară. **Eugenolul:** - constituie circa 80% din uleiul de cuişoare; - manifestă acţiune antiseptică, revulsivă, anestezică locală; - în stomatologie se foloseşte ca component a unor paste dentare, iar în asociere cu oxidul de zinc pentru obturarea de bază şi pentru a obtura pulpa expusă dureroasă.

1	2
Particula-rităţile de acţiune şi utilizare	**Policrezulenul (Vagotil):** - reprezintă o soluţie apoasă a acidului polimetilen - meta-creozolsulfonic; - manifestă proprietăţi bactericide, trichomonacide, astringente, hemostatice, regeneratoare, antiinflamatoare, cauterizante; - se foloseşte în ginecologie în: a) tratamentul eroziilor colului uterin şi vaginului; b) maladiile inflamatoare ale vaginului, colului uterin, ureterelor; - în stomatologie se indică pentru: a) instilaţii în buzunarele parodontale; b) cauterizarea granulaţiilor; c) oprirea hemoragiilor capilare (local); - uneori în tratamentul ulcerelor vechi ale membrelor inferioare.

ACIZII CA ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	- **acizii anorganici (sulfuric, clorhidric, boric);** - **acizii organici (benzoic, tricloracetic, lactic, salicilic).**
Mecanismul de acţiune	- modifică brutal pH-ul local; - interacţionează cu proteinele pielii şi mucoaselor cu formarea unor albuminate dense, insolubile.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant faţă de majoritatea bacteriilor şi fungilor, iar în concentraţii mari şi sporilor; (efectul antiseptic este intens la acizii anorganici, care disociază mai uşor); - astringent; - antiinflamator; - cauterizant.
Particulari-tăţile preparatelor	**Acidul boric** - posedă efect deodorant; - se indică în: piodermite, intertrigo, hiperhidroză, spălături ale vezicii urinare, vaginului; - în stomatologie - pentru tratamentul stomatitelor bacteriene şi micotice (sol. 4% împreună cu boratul de natriu), uneori ca deodorant în maladiile cu miros neplăcut din gură; - dozele mari pot produce efecte toxice; - se foloseşte sub formă de soluţii 1-4%, unguent 10%; losion, pudre. **Acidul benzoic** - posedă acţiune antipruriginoasă şi antitermică; - se poate folosi ca conservant; - efect antimicotic, bacteriostatic (concentraţii 1:1000), slab iritant; - se utilizează sub formă de soluţie diluată ca apă de gură în gingivite, iar unguentele de 5-10% în cheilitele micotice. **Acidul salicilic** - posedă efect antiseptic, antimicotic, cheratoplastic (0,5-1%), cheratolitic (10-30%), analgezic şi antipiretic (sistemic), iritant pentru mucoase; cauterizant; - se indică in: hipercheratoze, psoriazis, bătături, ulcere cutanate, micoze cutanate, eczeme; - în stomatologie se indică pentru băi de gură (sol.0,1-0,2%), tratamentul gangrenei pulpare (meşe cu sol.10% în eter), antisepsia mucoasei bucale (salol-ac.salicilic+fenol). **Tetraboratul de natriu** - se indică în: afecţiuni inflamatorii ale pielii, seboreea feţei şi capului; eczematide, stomatită; - se foloseşte sub formă de soluţii apoase pentru comprese locale, iar glicerinoase 2-4% - pe mucoase.

PREPARATELE METALELOR GRELE CA ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Parametrii	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	- blocarea SH-grupelor enzimelor microbiene; - denaturarea proteinelor cu formarea de albuminate.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant, - astringent; - antiinflamator; - iritant; - cauterizant.
Particularitățile de utilizare	**Compuşii de argint** - conjunctivite, blefarite; - irigarea plăgilor, vezicii urinare; - erozii, ulcere, granulații excesive (sol.concentrate); - trachom; - pentru stoparea evoluției cariei dentare; - sterilizarea dentinei; - antisepsia cavității bucale (sol.0,2-0,5% nitrat de argint, colargol, protargol); - badijonarea aftelor bucale; - cauterizarea polipilor gingivali mici, aftelor, ulcerelor (sol 10% sau creioane nitrat de argint); - diminuarea sensibilității țesuturilor dentare dure (sol. 10% sau creioane nitrat de argint); - impregnarea diverticulelor corneale la tratamentul periodontitelor (sol. 3-5%). **<u>Compuşii de zinc şi cupru</u>** - trachom; - irigarea vezicii urinare şi ureterelor; - tratamentul ulcerelor aftoase (sulfat de zinc sol. 0,2-2%); - conjunctivite, laringite, vaginite (sulfat de zinc); - cauterizarea leziunilor mici (creioane cu clorură de zinc, sol.20% sulfat de zinc); - ca ape de gură (sol.0,2-2% clorură de zinc); - obtudent pentru dentina sensibilă, inclusiv pentru cariile dinților frontali; - adjuvant pentru prepararea pastelor dentare şi materialelor pentru plombare (oxidul de zinc).

DERIVAȚII NITROFURANULUI CA ANTISEPTICE, DEZINFECTANTE

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	**Nitrofural, furazidina**
Mecanismul de acțiune	- reducerea nitrogrupei cu formarea unor substanţe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs şi alte procese biochimice cu dereglarea funcției membranei citoplasmatice; - formarea de complexe cu acizii nucleici ce diminuie sinteza proteinelor.
Indicațiile	- prelucrarea plăgilor, combustiilor, fistulelor pielii, mucoaselor; - irigarea cavităților seroase şi articulațiilor, în osteomielite; - prelucrarea cavității bucale în procesele inflamatorii şi purulente (stomatite, gingivite); - spălături ale cavității bucale în manipulații stomatologice; - pansamente ale plăgilor, ulcerelor; - conjunctivite; - spălături ale sinusurilor, cavităților; - în angine, otite etc.
Particularități-le de utilizare	- nu se dezvoltă rezistența; - nu afectează imunitatea organismului; - sunt eficace în prezența puroiului, sângelui, țesuturilor necrotizate; - pot stimula regenerarea, epitelizarea.

BISGUANIDELE CA ANTISEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	**clorhexidina**
Mecanismul de acțiune	- interacțiune nespecifică cu fosfolipidele membranare acide cu afectarea enzimelor membranare, transportului ionilor, aminoacizilor şi nucleotidelor.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant față de bacteriile Gram$^+$ şi Gram$^-$, iar față de fungi, micobacterii, spori, virusuri – acțiune variată sau slabă.
Indicațiile	- prelucrarea mâinilor şi câmpului operator (sol. 2-4%); - păstrarea instrumentarului (sol.0,5%); - uretrite, irigații ale vezicii urinare; - prelucrarea plăgilor, combustiilor în dermatologie, otorinolaringologie; - în oftalmalogie ca conservant pentru colire; - gingivite, stomatite, carii dentare; - băi bucale pentru preîntâmpinarea sedimentului dentar (sol. 0.06%); - prelucrarea canalelor radiculare în periodontite (sol. 0,5%); - gargarisme zilnice pentru reducerea plăcii bacteriene pe suprafața dinților (sol. 0,2-1%); - lavajul canalelor (sol. 1,5% cu cetrimida); - pentru diminuarea plăcii bacteriene şi incidenței gingivitei (pasta 1%).
Reacțiile adverse	- reacții alergice (congestie nazală, erupții cutanate, prurit etc.); - iritație locală; - depuneri de tartru dentar; - colorarea dinților, limbii şi materialelor stomatologice protetice; - tulburări ale gustului; - senzații de arsuri ale limbii; - inflamația parotidelor.

ALCOOLII CA ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

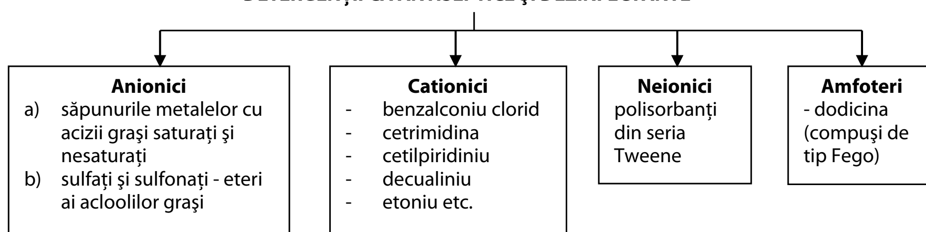
Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	- **alcool etilic;** - **izopropanol, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol, cloroform.**
Mecanismul de acțiune	- denaturarea proteinelor cu formarea albuminatelor, iar la microorganisme cu transformarea lor în spori; - deshidratarea celulei microbiene.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant (Gram „+"şi Gram „-", micobacterii,fungi, virusuri); - astringent; - iritant; - ameliorare a troficii țesuturilor; - revulsiv; - antihidrotic (diminuie transpirația); - anestezic local.
Indicațiile	- prelucrarea câmpului operator şi mâinilor, - dezinfectarea instrumentelor şi aparatelor; - antisepsia cavității bucale (izopropanol, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol); - îndepărtarea rezidurilor din cavități şi canale (cloroform); - sterilizarea cavităților (sol.50% cloroform, sol.alcool/camfor 3/1); - diminuarea durerii pulpei expuse (alcool); - prelucrarea țesuturilor dentare dure (alcool).

CARACTERIZAREA PREPARATELOR IODULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	- **iod elementar - (sol.alcoolică, glicerinică, sol.Lugol);** - **ioduri neorganice - iodoform;** - **iodofori - iodinol, iodonat, polividon-iod, iodasept.**
Mecanismul de acțiune	- eliberează iodul molecular care: a) contribuie la oxidarea substanțelor (SH grupelor etc); b) denaturarea proteinelor (la doze mari).
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant (bactericid, sporocid, fungicid, amebicid, virucid); - revulsiv (la concentrații 5-7%); - iritant (sol.peste 5-7%); - expectorant, - deodorant; - cauterizant.
Particularitățile de acțiune şi utilizare	**Tinctura (sol.alcoolică) de iod se indică:** ca antiseptic pe canalele dentare, pentru diagnosticarea plăcii bacteriene (prin pătare) şi a dentinei cariate; local în actinomicoze; prelucrarea câmpului operator; **Soluția Lugol** se foloseşte pentru antisepsia mucoaselor laringelui şi faringelui în procesele inflamatorii, în tratamentul stomatitelor, inclusiv candidozice; pulpitelor; periodontitelor; artritei temporo-mandibulare (prin electroforeză). **Iodoformul** - efect antiseptic şi anestezic local slab; - topic se foloseşte în plăgi şi ulcere infectate; - în stomatologie se indică pentru tratarea buzunarelor septice (sol. în apă şi glicerină), tratamentul alvelitelor (pastă 5-7%). **Iodoforii** - sunt complexe ale iodului cu transportorii (agenți activi de suprafață) cu eliberarea lentă a iodului la contactul cu țesuturile. **Iodoforii se indică în:** - antisepsia mâinilor, tegumentelor şi mucoaselor (cu excepția conjunctivei) înainte de manipulații şi intervenții chirurgicale; - spălături ale plăgilor infectate, combustii, băi locale, îmbinarea meşelor şi compreselor; - afecțiuni şi candidoze ale cavității bucale; - dezinfectarea obiectelor, mobilierului, aparatelor, sălilor operatorii; - infecții oto-rino-faringiene (iodosept); - afecțiuni ginecologice provocate de bacterii fungi, chlamidii, protozoare (iodasept); - piodermite, provocate de stafilacoci streptococi, virusul herpesului (iodosept); - deodorarea cavității bucale, parodontite, irigarea şanțului gingival (polividon-iod).

BAZELE CA ANTISEPTICE

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	**baze puternice - hidroxid de natriu, calciu şi potasiu;** **baze slabe - hidrocarbonat de natriu, soluția de amoniac, tetraborat de natriu.**
Mecanismul de acțiune	- interacționează cu proteinele cu formarea de albuminate laxe profunde; - bazele slabe înmoaie epidermisul, dizolvă mucina, mucusul vâscos; - deplasează reacția exudatului inflamator cu dizolvarea lui; - reduce acidoza locală şi micşorează edemul; - ameliorează troficitatea țesuturilor şi accelerează regresia procesului inflamator.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant față de majoritatea microorganismelor; - iritant; - antiinflamator, - cauterizant; - de curățăre.
Indicațiile	- hidroxidul de calciu pentru activarea proceselor de regenerare şi mineralizare a țesuturilor dentare; - pentru reducerea procesului inflamator şi desensibilizare (hidroxidul de calciu); - metoda biologică de tratament a cariei profunde şi pulpitei (preparatele combinate-calicina, calmecina); - pentru pansamente temporare endodontice (calicina, calmecină); - spălături şi aplicații pe mucoasa cavității bucale în inflamații; - periodontite, periostite, abcese (sub formă de băi, hidrocarbonatul şi tetraboratul de natriu); - în paradontoze, prin diminuarea sensibilității țesuturilor dentare dure după faza de iritare (hidroxid de natriu, carbonat de calciu şi magneziu); - prelucrarea mâinilor chirurgului (soluția amoniac).



DETERGENȚII ANIONICI

Parametrii	*Caracterizarea*
Preparatele	I. Săpunurile: 1) alcaline - sărurile de natriu şi kaliu a acizilor graşi (stearat, palmitat, laurinic, oleinic); a) tari - sărurile de natriu; b) moi - sărurile de kaliu. 2) metalice - sărurile metalelor bivalente. 3) organice - trietanolamina stearat. II. Sulfații şi sulfonații - laurilsulfat de natriu, laurilsulfonat de natriu; - trietanolamina laurilsulfat; - dodicilsulfonat de natriu.
Mecanismul de acțiune	- formează anioni în mediu hidric cu diminuarea tensiunii de suprafață; - emulsionarea lipidelor, formarea spumei ce mecanic îndepărtează microorganismele, epiteliul descuamat etc.
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant; - detergent şi de emulgare; - iritant; - cheratolitic.
Indicațiile	- prelucrarea tegumentelor; - seboree grasă; - dermatita seboreică; - acnee; - ca cheratolitic în psoriazis, eczema descuamativă, ihtioză etc.; - pungi pioreice sau postextracție (sol.1-4% recinoleat de natriu); component a pastelor dentare curativ- profilactice (ricinoleat şi laurilsulfonat de natriu).
Particularită-ţile de utilizare	- acțiunea este bactericidă sau bacteriostatică în dependență de germeni, temperatură, concentrația detergentului, pH; - sunt mai activi pe germenii gram-pozitivi; - posedă acțiune iritantă asupra mucoaselor (pot produce vomă, inița defecația); - săpunurile cu un pH 9,5-10 înmoaie stratul cornos al pielii; - săpunurile neutre (pH=7) sunt mai bine tolerate; - nu se asociază cu detergenții cationici, coloranții.

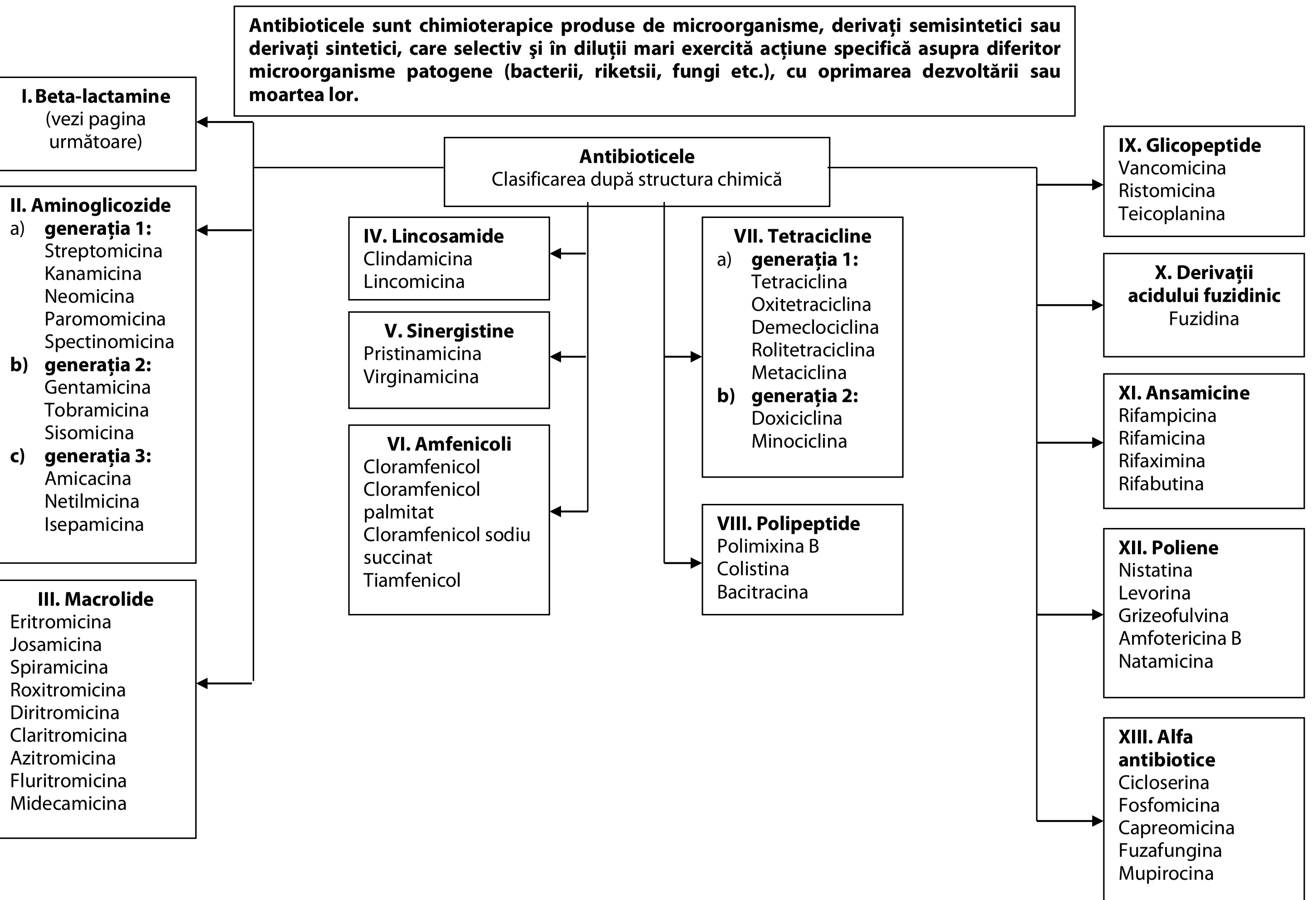
DETERGENȚII CATIONICI

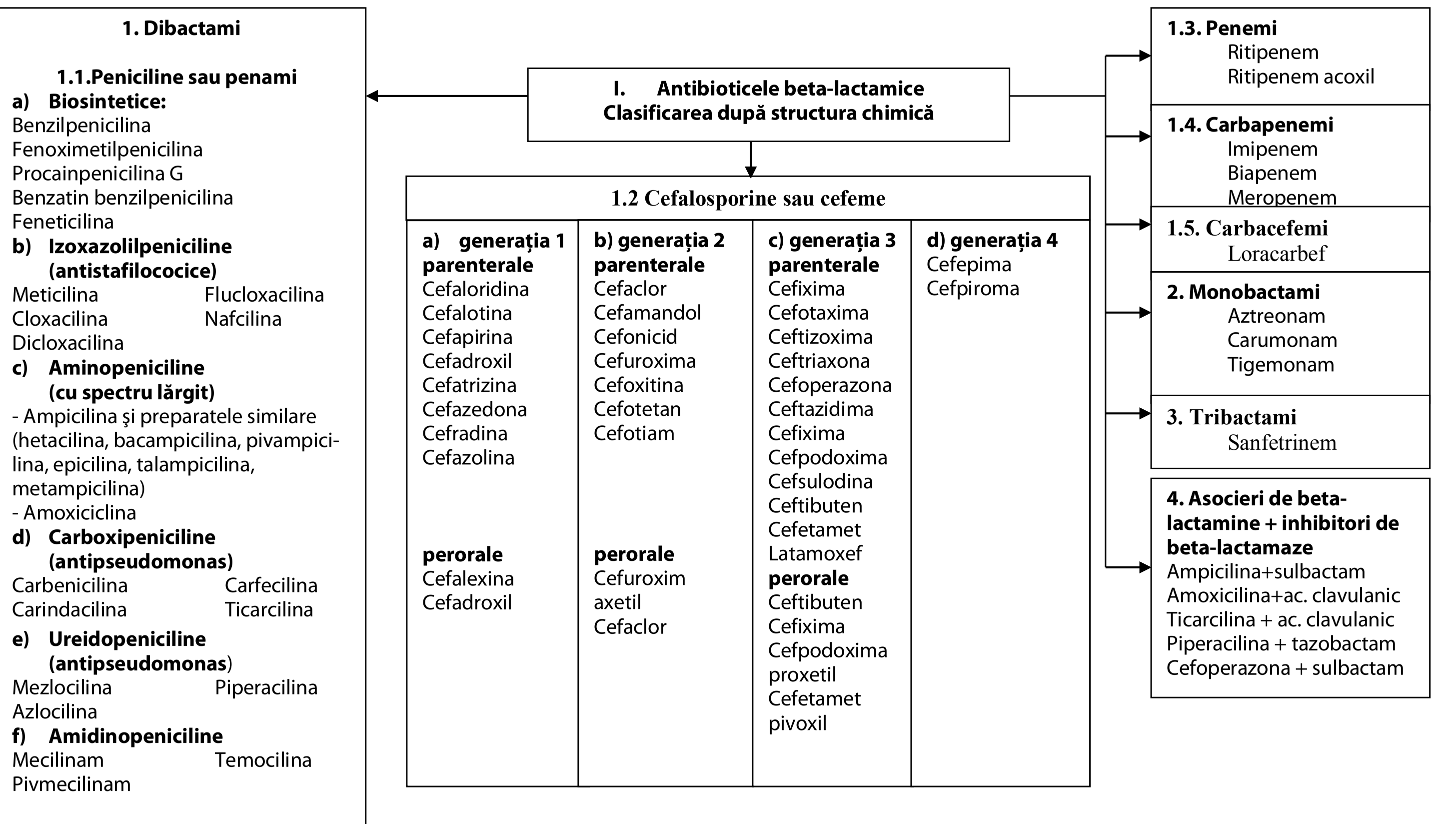
Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Preparatele	- benzalconiu clorid (rocal, farmatex, zephiran etc.); - cetrimidina (cetavulon etc.); - cetilpiridiniu (metocet, cerigel etc.); - decualiniu (codecam, decaderm etc.); - etoniu; - preparate combinate: septolete, laripront, hexaliz etc.
Mecanismul de acțiune	- formează cationi ce modifică tensiunea superficială cu dereglarea permeabilității membranei celulare şi osmolarității; - inhibă unele sisteme enzimatice pe care le fixează prin adsorbție sau datorită sarcinilor electrice; - precipită proteinele (la concentrații mari).
Efectele	- antiseptic şi dezinfectant); - detergent şi de emulgare; - spermicid (benzalconiu); - deodorant; - anestezic local; - regenerator.

1	2
Indicațiile	- sterilizarea materialelor instrumentelor, aparatelor; - prelucrarea mâinilor, câmpului operator; - spălături ale cavității bucale în procesele inflamatoare; - prelucrarea cavităților carioase şi canalelor radiculare; - tratamentul unor infecții buco-faringiene (stomatite, gingivite ulceroase, angina Vincent, candidoza bucală etc.); - profilaxia infecțiilor după extracții dentare, spălături în chirurgie, ORL, ginecologie, dermatologie; - în maladiile cu miros neplăcut din gură (septolete, laripront, hexaliz); - în pastele pentru plombarea canalelor dentare (etoniu); - prelucrarea plăgilor, combustiilor, ulcerelor trofice, tisulare etc.
Particularită-ţile de acțiune şi utilizare	- acționează pe germenii gram- pozitiv şi gram- negativ, virusurile herpesului, gripei şi fungi; - nu sunt activi față de micobacterii, spori şi bacilul piocianic; - manifestă un efect mai marcat în mediul alcalin; - pot provoca uscăciunea pielii şi prurit, dermatită alergică; - efectul diminuie în prezența substanțelor organice, detergenților anionici.

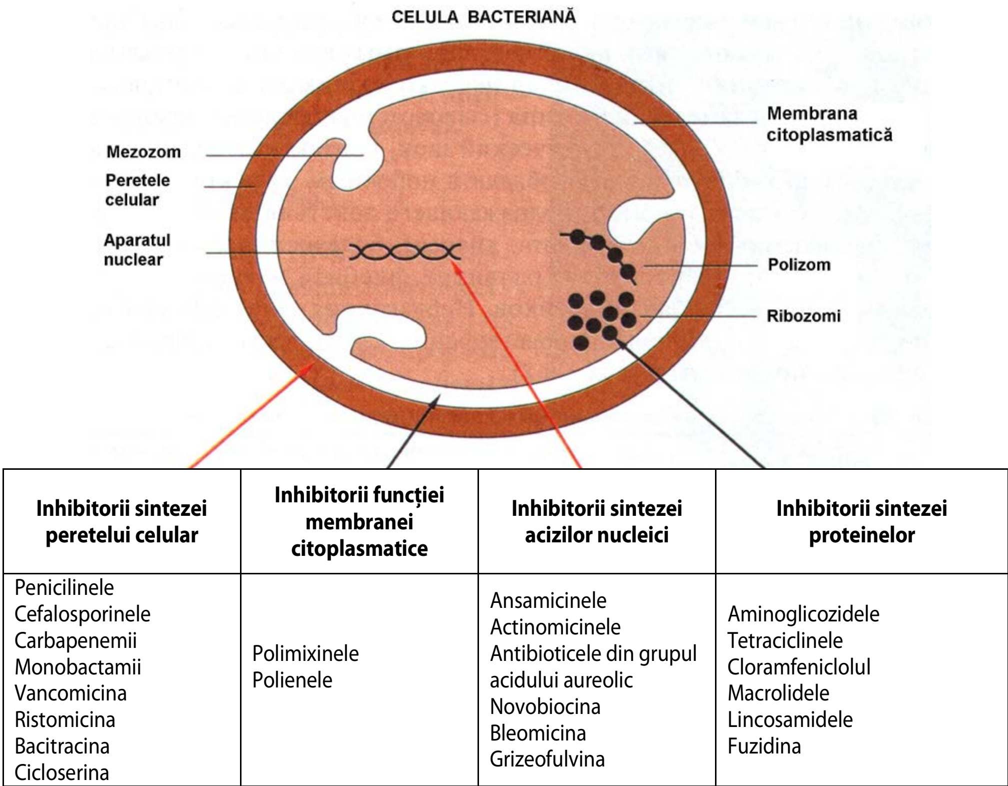
NUCINA CA ANTISEPTIC

Parametrii	***Caracterizarea proprietăților nucinei***
Proprietăți	- este un derivat de 5-oxi-1,4-naftochinonă, identic după structură cu principiul activ extras din nucile verzi ale nucului grecesc
Farmacodinamia	- manifestă acțiune antibacteriană (concentrația minimă bacteriostatică şi bactericidă a soluției alcoolice de 0,2% este de 1:80) față de: Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, E.coli, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa; - posedă acțiune antifungică marcată (CMI 12 mkg/ml) față de Candida albicans, Aspergilus niger, Aspergilus fumigatus, Penicillium, Acremonium; - în concentrațiile studiate manifestă efect cheratoplastic, intensifică regenerarea țesuturilor şi epitelizarea plăgilor; - acidul citric, utilizat ca conservant, potențează efectele nucinei
Indicațiile	- tratamentul şi profilaxia afecțiunilor bacteriene şi fungice ale cavității bucale; - tratamentul şi profilaxia amigdalitelor bacteriene; - prelucrarea mâinilor chirurgului şi câmpului operator; - lavajul vaginului şi uterului în afecțiunile bacteriene şi micotice
Precauțiile	- preparatul trebuie să fie păstrat la loc ferit de lumină; - nu se recomandă a folosi soluția nediluată din cauza apariției unei colorații brune
Regimul de dozare	10 ml sol. 0,2% nucină se dizolvă în 200 ml apă potabilă şi apoi se utilizează: - în amigdalite, câte 3-4 gargarisme pe zi; - în afecțiunile cavității bucale – aplicarea soluției timp de 5-10 minute.


ANTIBIOTICELE
Antibioticele sunt chimioterapice produse de microorganisme, derivați semisintetici sau derivați sintetici, care selectiv și în diluții mari exercită acțiune specifică asupra diferitor microorganisme patogene (bacterii, riketsii, fungi etc.), cu oprimarea dezvoltării sau moartea lor.
Antibioticele
Clasificarea după structura chimică
I. Beta-lactamine
(vezi pagina următoare)
II. Aminoglicozide
a) generația 1:
Streptomicina
Kanamicina
Neomicina
Paromomicina
Spectinomicina
b) generația 2:
Gentamicina
Tobramicina
Sisomicina
c) generația 3:
Amicacina
Netilmicina
Isepamicina
III. Macrolide
Eritromicina
Josamicina
Spiramicina
Roxitromicina
Diritromicina
Claritromicina
Azitromicina
Fluritromicina
Midecamicina
IV. Lincosamide
Clindamicina
Lincomicina
V. Sinergistine
Pristinamicina
Virginamicina
VI. Amfenicoli
Cloramfenicol
Cloramfenicol palmitat
Cloramfenicol sodiu succinat
Tiamfenicol
VII. Tetracicline
a) generația 1:
Tetraciclina
Oxitetraciclina
Demeclociclina
Rolitetraciclina
Metaciclina
b) generația 2:
Doxiciclina
Minociclina
VIII. Polipeptide
Polimixina B
Colistina
Bacitracina
IX. Glicopeptide
Vancomicina
Ristomicina
Teicoplanina
X. Derivații acidului fuzidinic
Fuzidina
XI. Ansamicine
Rifampicina
Rifamicina
Rifaximina
Rifabutina
XII. Poliene
Nistatina
Levorina
Grizeofulvina
Amfotericina B
Natamicina
XIII. Alfa antibiotice
Cicloserina
Fosfomicina
Capreomicina
Fuzafungina
Mupirocina


I. Antibioticele beta-lactamice
Clasificarea după structura chimică
1. Dibactami
1.1.Peniciline sau penami
a) Biosintetice:
Benzilpenicilina
Fenoximetilpenicilina
Procainpenicilina G
Benzatin benzilpenicilina
Feneticilina
b) Izoxazolilpeniciline (antistafilococice)
Meticilina Flucloxacilina
Cloxacilina Nafcilina
Dicloxacilina
c) Aminopeniciline (cu spectru lărgit)
- Ampicilina şi preparatele similare (hetacilina, bacampicilina, pivampici-lina, epicilina, talampicilina, metampicilina)
- Amoxiciclina
d) Carboxipeniciline (antipseudomonas)
Carbenicilina Carfecilina
Carindacilina Ticarcilina
e) Ureidopeniciline (antipseudomonas)
Mezlocilina Piperacilina
Azlocilina
f) Amidinopeniciline
Mecilinam Temocilina
Pivmecilinam
1.2 Cefalosporine sau cefeme
a) generația 1
parenterale
Cefaloridina
Cefalotina
Cefapirina
Cefadroxil
Cefatrizina
Cefazedona
Cefradina
Cefazolina
perorale
Cefalexina
Cefadroxil
b) generația 2
parenterale
Cefaclor
Cefamandol
Cefonicid
Cefuroxima
Cefoxitina
Cefotetan
Cefotiam
perorale
Cefuroxim axetil
Cefaclor
c) generația 3
parenterale
Cefixima
Cefotaxima
Ceftizoxima
Ceftriaxona
Cefoperazona
Ceftazidima
Cefixima
Cefpodoxima
Cefsulodina
Ceftibuten
Cefetamet
Latamoxef
perorale
Ceftibuten
Cefixima
Cefpodoxima proxetil
Cefetamet pivoxil
d) generația 4
Cefepima
Cefpiroma
1.3. Penemi
Ritipenem
Ritipenem acoxil
1.4. Carbapenemi
Imipenem
Biapenem
Meropenem
1.5. Carbacefemi
Loracarbef
2. Monobactami
Aztreonam
Carumonam
Tigemonam
3. Tribactami
Sanfetrinem
4. Asocieri de beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze
Ampicilina+sulbactam
Amoxicilina+ac. clavulanic
Ticarcilina + ac. clavulanic
Piperacilina + tazobactam
Cefoperazona + sulbactam

CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE



Inhibitorii sintezei peretelui celular	Inhibitorii funcției membranei citoplasmatice	Inhibitorii sintezei acizilor nucleici	Inhibitorii sintezei proteinelor
Penicilinele Cefalosporinele Carbapenemii Monobactamii Vancomicina Ristomicina Bacitracina Cicloserina	Polimixinele Polienele	Ansamicinele Actinomicinele Antibioticele din grupul acidului aureolic Novobiocina Bleomicina Grizeofulvina	Aminoglicozidele Tetraciclinele Cloramfeniclolul Macrolidele Lincosamidele Fuzidina

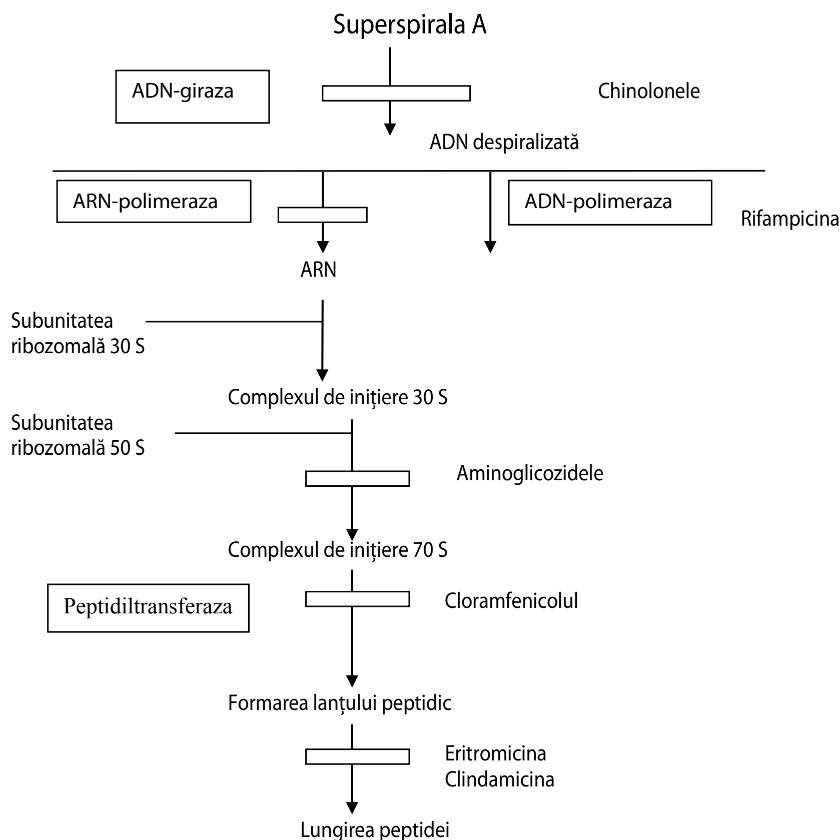
TIPUL ACȚIUNII ANTIBACTERIENE PENTRU UNELE CHIMIOTERAPICE

ChimioterapiceLE antimicrobiene	Acțiune bactericidă	Acțiune bacteriostatică
Penicilinele	+	
Cefalosporinele	+	
Aminoglicozidele	+	
Tetraciclinele		+
Cloramfenicol		+
Macrolidele		+
Lincosamidele		+
Vancomicina	+	
Polimixinele	+	
Ansamicinele	+	
Polienele (nistatină, amfotericină B)		+
Nitrofurantoina		+
Acid nalidixic		+
Izoniazida	+	+

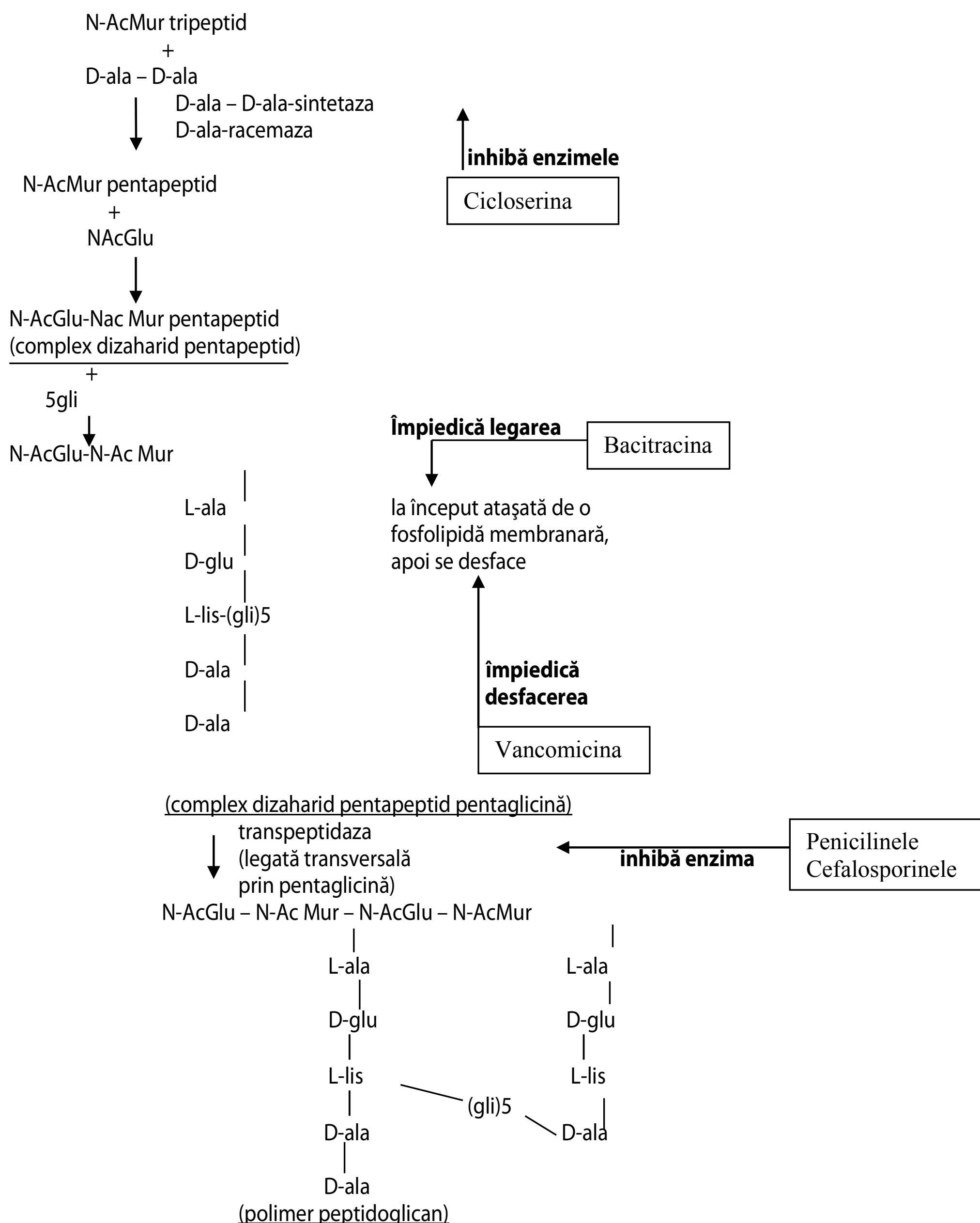
CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR DUPĂ SPECTRUL DE ACŢIUNE

Antibioticele ce influenţează preponderent microflora gram -pozitiv (cocii, bacilii garm-pozitiv, cocii gram-negativ) precum şi spirochetele, actinomicetele,	**Antibioticele ce influenţează preponderent microflora gram-negativ (bacilii şi cocii gram-negativ, cocii garm-pozitiv)**	**Antibioticele cu spectru larg de acţiune (cocii, bacilii gram-pozitiv şi gram-negativ, riketsiile, chlamidiile, protozoarele, vibrionii etc.)**	**Antibioticele cu spectru "ultralarg" de acţiune (eficace în special faţă de microorganismele gram-negativ, microorganismele cu polirezistenţă, agenţii patogeni intraspitaliceşti etc.)**
a) penicilinele biosintetice şi semisintetice din grupul oxacilinei b) cefalosporinele de generaţia I c) macrolidele, azalidele, lincosamidele d) glicopeptidele (ristomicina, vancomicina, teicoplanina) e) fuzidina	a) aminoglicozidele b) polipeptidele c) cefalosporinele de generaţia II d) aminopenicilinele e) carboxipenicilinele	a) tetraciclinele b) cloramfenicolul c) ansamicinele	a) ureidopenicilinele b) cefalosporinele de generaţia III şi IV c) monobactamii d) carbapenemii, carbacefemii e) asocierile beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze

INTERVENŢIA INHIBITORIE A UNOR ANTIBIOTICE ÎN SINTEZA ACIZILOR NUCLEICI ŞI A PROTEINELOR



INTERVENȚIA INHIBITORIE A UNOR ANTIBIOTICE ÎN PROCESUL DE FORMARE A PERETELUI MICROBIAN

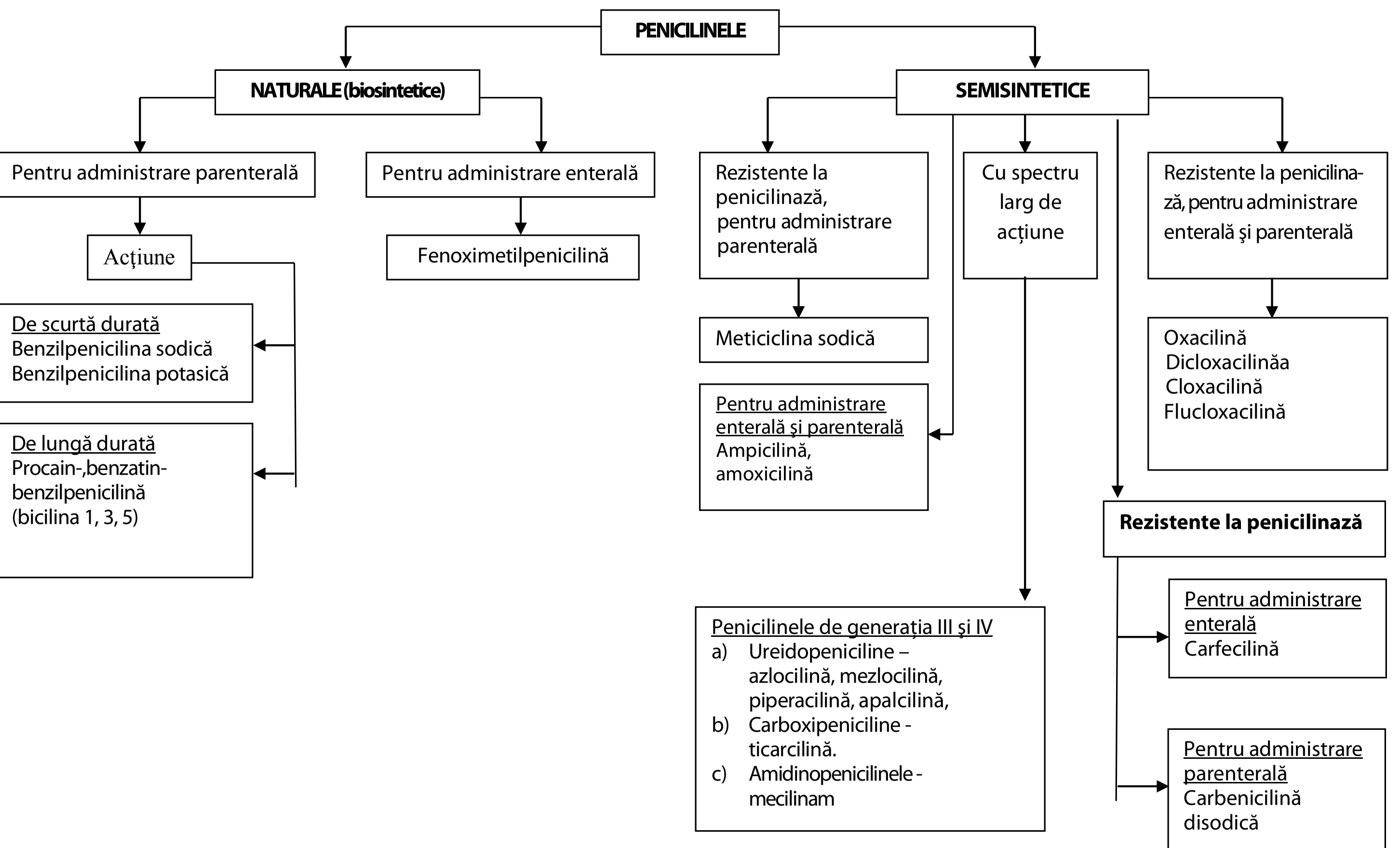


Notă: N-AcGlu = N-acetil glucozamină,
N-AcMur = ac.N-acetilmuramic,
ala =alanină, glu= ac.glutamic,
Lis = lizină, gli = glicină

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANTIBIOTICELOR

Antibioticele	***Mecanismul de acțiune***
1	**2**
Antibioticele ce inhibă sinteza peretelui celular Penicilinele Cefalosporinele Carbapenemii Monobactamii Vancomicina Ristomicina Bacitracina Cicloserina	Antibioticele din acest grup: - au proprietăţi bactericide de tip degenerativ; - efectul toxic se exercită numai asupra celulelor în proliferare; - bacteriile în stare de repaus sunt puţin influențate şi nu pot fi distruse; Germenii supuşi acțiunii penicilinelor prezintă modificări caracteristice: - încetarea diviziunii şi apariția de forme alungite şi filamentoase; - la concentrații mici - formarea de tumefacții la nivelul corpului celular şi liză bacteriană; - la concentrații mari - realizarea de forme sferice ale unor bacili, urmată de liză celulară. Penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii sunt inhibitoare specifice ale sintezei peretelui celular, care se poate efectua în câteva etape: **I** – penetrarea prin membrana externă şi cuplarea cu receptorii membranari (proteinele ce cuplează penicilinele), care înglobează transpeptidazele ce intervin în consolidarea peretelui celulelor bacteriene prin formarea unei rețele de legături încrucişate; **II** - antibioticele beta-lactamice acționează proteinele receptoare specifice, împiedicând formarea legăturilor transversale la nivelul polimerului peptidoglicanic din structura peretelui celulelor microbiene; **III** - înlăturarea sau inactivarea inhibitorului de enzime autolitice (hidrolaze) din peretele celular, activând aceste autolizine. Prin urmare, apar deficiențe în peretele celular şi bacteriile devin vulnerabile la forțele osmotice ale mediului extern, nu rezistă în mediul izoton şi mor. Acțiunea principală a beta-lactaminelor, responsabilă de distrugerea bacteriilor, constă în împiedicarea formării peretelui celular în stadiul final de legare transversală a lanțurilor, aparținând unui polimer peptidoglicanic. Acest polimer este format dintr-un lanț de unități N-acetilglucozamină-acid N-acetilmuramic, având ataşate, perpendicular, lanțuri de pentapeptidă-pentaglicină. În mod normal o transpeptidază membranară realizează o legătură între glicina terminală a pentaglicinei şi D-alanidază, penultimul aminoacid al lanțului pentapeptIdic alăturat (cu pierderea ultimului aminoacid, o altă moleculă de D-alanină). Datorită analogiei structurale cu porțiunea terminală D-alanină a pentapeptidei, penicilinele se cuplează cu transpeptidaza, o blochează şi consecutiv împiedică formarea legăturilor transversale, care asigura soliditatea peretelui bacterian. Celulele microbiene, lipsite de perete, sunt expuse forțelor osmotice (mediul celular este hiperton) şi mor. Bacteriile care nu au perete-micoplasmele, protoplaştii - nu sunt sensibile la acțiunea antibiotică de tip penicilinic. În afara împiedicării formării peretelui, au mai fost descrise alte acțiuni importante pentru intoxicarea anumitor germeni de către peniciline. Antibioticele beta-lactamice se leagă covalent de anumite proteine membranare specifice - PBP ("penicilin-bindingprotein") cu funcții enzimatice, care intervin în alungirea celulelor, în determinarea formei de bastonaş, în procesul de separare. Interferarea funcției acestor proteine de către unele peniciline, poate fi responsabilă de modificarea creşterii, pierderea viabilității sau autoliza bacteriilor. Este posibil ca acest mecanism să intervină în acțiunea carbenicilinei asupra Pseudomonasului şi acțiunea amidinocilinei asupra enterobacteriaceelor. Pentru anumite microorganisme se produce inhibarea creşterii, dar nu liza celulară - asemenea variante "tolerante" la beta-lactamine, au fost descrise pentru stafilococul auriu, pneumococ şi unii streptococi. Vancomicina, ristomicina, teicoplanina, bacitracina, cicloserina – inhibă etapele mai precoce de sinteză a peretelui celular – peptidoglicanului (cicloserina – inhibă formarea pentapeptidelor, vancomicina, bacitracina – formarea complexelor pentapeptid- pentaglicină). Pentru aceste antibiotice pot fi valabile şi alte mecanisme (sinteza ARN citoplasmatic etc.)

1	2
Antibioticele ce dereglează permeabilitatea membranei citoplasmatice- polimixinele, polienele şi parţial aminoglicozidele	**Polimixinele** - acţionează ca detergenţi cationici. Molecula chimioterapicului cuprinde o porţiune lipofilă şi alta hidrofilă, care se inseră între lipidele şi proteinele membranei citoplasmatice a celulelor bacteriene, alterând ireversibil permeabilitatea membranară şi mecanismele de transport. **Polienele** - acţiunea fungistatică său fungicidă (în funcţie de concentraţie) se datorează legării de sterolii membranei celulare a ciupercilor, cu permeabilizarea acesteia, fapt ce duce la pierderea macromoleculelor celulare şi a ionilor, provocând modificări ireversibile în celulele fungice.
Antibioticele ce inhibă sinteza proteinelor	**Aminoglicozidele** acţionează prin: a) cuplarea cu proteina specifică (P12) pe subunitatea 30S a ribozomului 70S; b) blocarea activării normale a complexului iniţiator a sintezei proteinelor (ARNi+ formil-metionil-ARNt); c) dereglarea codificării informaţiei ARNi ce duce la cuplarea neadecvată a peptidelor şi formarea proteinei nefuncţionale; d) distrugerea polisomilor (deoarece în normă sinteza proteinei are loc concomitent de mai mulţi ribozomi de a lungi ARNi – aşa numiţi polisomi) în monosomi care nu pot efectua sinteza proteinelor. Aceste procese au loc mai mult sau mai puţin unimomentan din care cauză efectul final este ireversibil cu moartea celulei. **Macrolidele şi azalidele** - se fixează de subunitatea 50 S a ribozomului 70 S, ţintind specific moleculele de ARN ribozomal 23 S. Este stimulată disocierea peptidil-ARN $_t$ de ribozom în timpul fazei de elongare, cu împiedicarea consecutivă a sintezei proteinelor bacteriene sau reacţiei de aminoacetil-translocare. **Lincosamidele** - se fixează de subunităţile ribozomale 50 S ale bacteriilor, având ca receptor specific un ARN ribozomal 23 S. Consecutiv, împiedică sinteza proteinelor microbiene prin interferarea formării complexelor de iniţiere şi a aminoacil-translocărilor. **Tetraciclinele -** se leagă reversibil de subunităţile ribozomale 30 S cu blocarea consecutivă a legării aminoacil ARN_t de complexul ARN_m – ribozom. În aşa fel, inhibă includerea unor aminoacizi noi în lanţul peptidic cu oprimarea creşterii lanţului peptidic, respectiv este împiedicată sinteza proteinelor bacteriene. La suspendarea preparatului microorganismele îşi pot relua sinteza proteinelor. **Cloramfenicolul -** se fixează reversibil de subunităţile ribozomale 50 S, împiedicând includerea noilor aminoacizi şi formarea lanţurilor peptidice (prin inhibarea peptidiltransferazei) şi sinteza ulterioară a proteinelor. La suspendarea preparatului microbii îşi restabilesc activitatea.
Antibioticele ce inhibă sinteza acizilor nucleici	**Ansamicinele -** formează un complex cu subunitatea β a ARN polimerazei dependentă de ADN, blocând consecutiv iniţierea procesului de formare a ARN. **Actinomicinele, antibioticele acidului aureolic** – formează complexe cu ADN, iar acesta inhibă ARN-polimeraza ADN-dependentă cu dereglarea formării ARNm. **Grizeofulvina -** inhibă sinteza acizilor nucleici (ADN etc.) prin blocarea unor enzime specifice sau a funcţiilor microtubulilor, cu dereglarea sintezei proteinelor.


PENICILINELE
NATURALE (biosintetice)
SEMISINTETICE
Pentru administrare parenterală
Acţiune
De scurtă durată
Benzilpenicilina sodică
Benzilpenicilina potasică
De lungă durată
Procain-,benzatin-benzilpenicilină
(bicilina 1, 3, 5)
Pentru administrare enterală
Fenoximetilpenicilină
Rezistente la penicilinază, pentru administrare parenterală
Meticiclina sodică
Pentru administrare enterală şi parenterală
Ampicilină, amoxicilină
Cu spectru larg de acţiune
Penicilinele de generaţia III şi IV
a) Ureidopeniciline – azlocilină, mezlocilină, piperacilină, apalcilină,
b) Carboxipeniciline - ticarcilină.
c) Amidinopenicilinele - mecilinam
Rezistente la penicilina-ză, pentru administrare enterală şi parenterală
Oxacilină
Dicloxacilinăa
Cloxacilină
Flucloxacilină
Rezistente la penicilinază
Pentru administrare enterală
Carfecilină
Pentru administrare parenterală
Carbenicilină disodică

PENICILINELE

Spectrul de acţiune şi indicaţiile penicilinelor

Spectrul de acţiune	***Indicaţiile***
1	**2**
I. Naturale - Str.beta – hemolitic gr.A, Str.pneumoniae, viridans; - Stafilococii nesecretori de penicilinaze; - Enterococii (E. fecalis); - Coci gram+anaerobi (peptococi, peptostreptococi); - Gonococi, meningococi; - Bacili gram+ (antrax, corinebacterii, clostridii); - Listerii; - Spirochete (leptospire, treponema, borelia); - Fusobacterii; - Actinomicete; - Pasteurele (unele); - Erizipelotrix (E.rhusiopathiae)	**A. de elecţie: (monoterapie)** - streptococică; - erizipel; - pneumonia pneumococică extraspitalicească; - scarlatină; - antrax, difterie, gangrena gazoasă; - sifilis, leptospiroză; - listerioză, boala Lyme (borelioză); - actinomicoză. **B. în doze mari ca monoterapie:** - meningita meningococică şi pneumococică; - sepsis str.pneumoniae. **C. în asociere cu aminoglicozidele:** - septicemiile şi endocarditele cu streptococi sensibili. **D. profilaxia antitetanică în traumatologie şi infecţiile plăgilor prin muşcături de animale.** **E. profilaxia reumatismului.**
II. Semisintetice **1. Grupa oxacilinei** – stafilococul auriu producător de beta-lactamaze (OSSA)	- infecţii cu stafilococi (sigure sau presupuse) rezistenţi la benzilpenicilină; - infecţii grave cu stafilococi penicilinazorezistenţi (septicemie, endocardite) în asociere cu aminoglicozide.
2. Aminopenicilinele - ca şi cele naturale + - enterococul rezistent la benzilpenicilină; - hemofilii; - şighele, salmonele; - colibacilul; - unele klebsiele şi proteus; - helicobacter.	- infecţiile căilor respiratorii superioare şi inferioare (otita medie acută, sinusita, acutizarea bronşitei cronice, pneumoniile extraspitaliceşti); - infecţii urinare extraspitaliceşti (cistita acută, pielonefrita); - meningita cu H.influenzae sau L. monocitogenes (ampicilină); - endocardita (ampicilină+streptomicină sau gentamicină); - infecţii intestinale: salmoneloză, şigeloză (ampicilina); - ulcer gastric şi duodenal (amoxicilina); - profilaxia endocarditei. Aminopenicilinele se indică în caz de infecţii uşoare sau de gravitate medie, iar cele asociate cu inhibitorii de β-lactamaze în cele grave sau recidivante când sunt date despre răspândirea tulpinilor producătoare de β-lactamaze. Aminopenicilinele asociate cu inhibitorii de β-lactamaze au următoarele indicaţii suplimentare: - infecţiile pielii şi ţesuturilor moi; - infecţiile intraabdominale; - profilaxia perioperatorie.
3. Carboxipenicilinele – ca şi aminopenicilinele + pseudomonas (bac. piocianic), bac. fragilis, proteus (indol+), enterobacter, seratia,	Carboxipenicilinele şi cele asociate. Carbenicilina şi ticarcilina în infecţiile nosocomiale cu Ps.aeruginosa în asociere cu aminoglicozidele de generaţia II-III, fluorchinolonele. Ticarcilina/clavulanat în infecţiile grave, preponderent nosocomiale de diferită localizare provocate de flora polirezistentă şi mixtă: - infecţiile căilor respiratorii inferioare (pneumonie, abces pulmonar, empiemul pleurei); - infecţiile urinare complicate; - infecţiile intraabdominale; - infecţiile bazinului mic; - infecţiile pielii şi ţesuturilor moi; - infecţiile oaselor şi articulaţiilor; - sepsis.

1	2
4. Ureidopenicilinele – activitate înaltă față de: - H.influenzae, E.coli; - Pr.mirabilis; - Salmonella spp., Shighella; - enterococi, gonococi şi meningococi; - bac. piocianic, enterobacter; - proteus (indol+); - bac. fragilis; Piperacilina- în plus: serația, citrobacter.	Ureidopenicilinele şi cele asociate: 1) Infecțiile cu Ps.aeruginosa (în asociere cu aminoglicozidele). 2) Piperacilina/tazobactam în infecțiile grave, preponderent nosocomiale, cu floră mixtă şi diferită localizare: - infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonie, abces pulmonar, empiemul pleurei); - infecțiile pielii şi țesuturilor moi, inclusiv- piciorul diabetic; - infecțiile intraabdominale; - infecțiile bazinului mic şi complicațiile septicopurulente după naştere; - infecțiile biliare, peritonita biliară, abcesul hepatic; - infecțiile urinare (complicate, pe fondal de cateter permanent); - infecțiile pe fondal de neutropenie şi stări imunodeficitare.

REACȚIILE ADVERSE ALE PENICILINELOR

Reacțiile adverse	***Manifestările reacțiilor adverse***
Toxicitatea	Penicilinele sunt cele mai puțin toxice printre antibiotice.
Reacțiile alergice	Reacțiile alergice sunt declanşate de administrarea antibioticului la 10-15% din persoanele cu antecedente alergice la peniciline, față de mai puțin de 1% în cazul celor fără asemenea antecedente. Pentru toate penicilinele este caracteristică sensibilizarea încrucişată şi reacțiile alergice încrucişate. Antigenitatea penicilinelor se datoreşte moleculelor de antibiotic nemodificate, dar mai ales unor metaboliți, printre care şi peniciloilamida, ce rezultă din desfacerea inelului beta-lactamic. Cuplată cu proteinele, peniciloilamida determină cel mai frecvent sensibilizarea. Benzilpenicilina este foarte antigenică, penicilinele semisintetice sunt mai puțin sensibilizante, cu excepția ampicilinei care produce frecvent erupții cutanate. *Reacțiile alergice* se pot manifesta prin: - urticarie, eritem cutanat (cele mai frecvente, circa 60% din totalul reacțiilor alergice); - erupții purpurice, erupții buloase, reacții cutanate grave de tipul Stevens-Johnson (sunt rare); - reacții de tip boala serului, edem angioneurotic, febră, reacții pulmonare infiltrative cu eozinofilie, nefrită interstițială, tumefiere articulară (se întâlnesc rar); - şocul anafilactic este cea mai periculoasă manifestare a alergiei la peniciline şi are o incidență de circa 0,02%; 10% din cazurile de şoc anafilactic evoluează letal.
Reacțiile la administrarea parenterală	- la administrarea intramusculară – dureri, afectarea nervilor periferici (pareze, paralizii), iar la administrarea dozelor mari de benzilpenicilină potasică se poate dezvolta necroză aseptică; - la administrarea endolumbală –hiperreflexie, vomă, rigiditate musculară şi convulsii; - la administrarea intravenoasă – flebite şi tromboze.
Dereglările dispeptice	- preparatele cu spectru larg (ampicilina, amoxicilina), administrate oral, pot provoca dereglări dispeptice – greață, vomă, diaree, enterite, disbacterioză intestinală.
Reacțiile cauzate de acțiunea antibacte-riană	- superinfecția cu agenți rezistenți la peniciline (Pseudomonas, E.coli, Proteus, B.fragilis) sau candidoze (însă ele sunt caracteristice îndeosebi la preparatele cu spectru larg de acțiune); - reacția de bacterioliză (acutizare, Herkheimer) – în sifilisul florid, datorită eliberării masive de endotoxine prin distrugerea unor cantități mari de treponeme.Se manifestă prin febră, frisoane, cefalee, mialgii, artralgii, reactivarea leziunilor sifilitice şi durează 1-3 zile.
Alte efecte nedorite	- dozele mari pot avea acțiune iritantă asupra SNC, inclusiv şi asupra scoarței cerebrale (se întâlneşte rar, la doze mai mari de 20 mln benzilpenicilină în zi); - carboxipenicilinele pot provoca dereglări electrolitice (hipernatriemie, hipopotasiemie), creşterea transaminazelor, nefrite interstițiale, convulsii la doze mari; - anemie, leucopenie (mai des la preparatele semisintetice).

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI UNOR PENICILINE

Antibioticul	*Absorbția la administrare orală (%)*	*Cuplarea cu proteinele plasmatice (%)*	*Metabolismul în ficat (%)*	*Eliminarea renală (% sub formă neschimbată)*	*T½ la clearance-ul creatininei >50 ml/min (ore)*
Ampicilina	35-50%	20%	10%	75-90%	1-1,5 ore
Amoxicilina	75-90%	20%	10%	60-75%	1 oră
Carbenicilina	30%	50%	0-2%	36(adm.orală) 75-95% (i/v)	1-1,5 ore
Oxacilina	30-35%	90-94%	45%	55-60%	0,4-0,7 ore
Cloxacilina	50%	95%	20%	30-60%	0,5-1 oră
Dicloxacilina	35-50%	95-98%	10%	50-70%	0,5-1 oră
Meticilina	este inactivată de HCl	până la 40%	10%	60-80%	0,3-1 oră
Nafcilina	slabă	90%	60-70%	11-30%	0,5-1,5 ore
Piperacilina	nu se absoarbe	16%	20-30%	60-80%	0,6-1,2 ore
Penicilina G	15-30%	60%	20%	20% 60-90%	0,5-0,7 ore
Pivampicilina	35-50%	20%	10%	25-30%	1 oră
Ticarcilina	nu se absoarbe	45-60%	15%	60-80%	1-1,2 ore

CEFALOSPORINELE

Spectrul de acțiune	*Indicațiile*
1	**2**
I generație De tip penicilinic+oxacilină+ampicilină: - active împotriva germenilor gram pozitivi, însă sunt mai active ca penicilinele (sunt eficace chiar față de stafilococii benzilpenicilinorezistenți dar nu-i inhibă pe cei meticilinorezistenți); - în afară de stafilococi mai inhibă: streptococii, pneumococii, meningococii, gonococii, Clostridium perfrigens, bacilul difteric, actinomicetele; - asupra germenilor gram negativ (salmonelele, Pr. mirabilis, E coli, H. Influenzae;) acționează mai slab, cu o rezistență înaltă în ultimii ani; - sunt rezistente: Ps aeruginosa, seratiile, Pr. vulgaris, enterococii, enterobacter, bacteroizii; - se supun inactivării de către cefalosporinaze.	**Cefazolina** - profilaxia perioperatorie în chirurgie; - infecțiile pielii şi țesuturilor moi; - infecțiile respiratorii şi urinare (actualmente nu se consideră argumentată, datorită răspândirii tulpinilor rezistente); **Cefalexina** - tonsilite şi faringite streptococice (ca preparat de alternativă); - infecțiile pielii şi țesuturilor moi extraspitaliceşti de gravitate uşoară şi medie.
II generație De tip penicilinic+oxacilină+ampicilină+ gentamicină+metronidazol - se lărgeşte spectrul de acțiune împotriva germenilor gram negativi (citobacter, H influenzae, Klebsiella, Proteus (indol+), Providencia), dar nu sunt sensibili: Ps. aeruginosa, seratiile, bacteroizii; - sunt rezistente la o parte de penicilinaze şi cefalosporinaze; - activitatea față de germenii gram pozitivi este mică; - o parte din preparate sunt eficiente la administrare internă.	**Parenterale:** - pneumonia extraspitalicească ce necesită spitalizare; - infecțiile pielii şi țesuturilor moi extraspitaliceşti; - infecțiile urinare (pielonefrită de gravitate medie şi gravă); - profilaxia perioperatorie în chirurgie. **Perorale:** - infecțiile căilor respiratorii superioare şi inferioare (otita medie acută, sinusita acută, acutizarea bronşitei cronice, pneumonia extraspitalicească); - infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate uşoară şi medie, pielonefrita la gravide şi femeile care alăptează, cistita acută şi pielonefrita la copii).

1	2
III generație De tip penicilinic+oxacilină+ampicilină+ gentamicină+ticarcilină+metronidazol. **De extremă stângă (cefotaximă, ceftriaxonă).** **De centru (ceftazidim, cefoperazonă, cefsulodină).** **De extremă dreaptă (cefiximă, ceftibuten).**	**Cefotaxima, ceftriaxona** a) infecțiile extraspitaliceşti (gonoree, otita medie acută- ceftriaxon); b) infecțiile grave extraspitaliceşti şi nosocomiale: - infecțiile căilor respiratorii inferioare; - infecțiile pielii şi țesuturilor moi; - infecțiile oaselor şi articulațiilor; - infecțiile intraabdominale; - infecțiile bazinului mic; - salmoneloza generalizată; - meningita; - sepsis. **Ceftazidim, cefoperazona** a) infecțiile grave extraspitaliceşti şi nosocomiale de diferită localizare când este presupus sau confirmat Pseudomonas sau Acinetobacter; b) infecțiile pe fondalul neutropeniei şi imunodeficienței. **Cefixima, ceftibuten** a) infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate uşoară şi medie, pielonefrita la gravide şi femeile care alăptează, cistita acută şi pielonefrita la copii); b) etapa perorală a terapiei în trepte, în diferite infecții grave extraspitaliceşti şi nosocomiale cu bacterii gram-negative după atingerea efectului stabil de la utilizarea preparatelor parenterale; c) infecțiile căilor respiratorii superioare şi inferioare (nu se recomandă ceftibutenul în cele de etiologie pneumococică). **Cefoperazonă+sulbactam** a) infecțiile grave preponderent nosocomiale provocate de germenii cu polirezistență sau infecții mixte: - infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia, abcesul pulmonar, empiemul pleurei); - infecțiile intraabdominale; - infecțiile bazinului mic; - infecțiile urinare complicate; - sepsis. b) infecțiile pe fondalul neutropeniei şi imunodeficienței.
IV generație Spre deosebire de cele de generația III sunt mai active față de: - germenii gram+ (OSSA şi ORSA); - multe tulpini de enterococi; - pseudomonas şi acinetobacter.	**Cefepima, cefpiroma** a) infecțiile grave, preponderent nosocomiale, provocate de germenii cu polirezistență: - infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia, abcesul pulmonar, empiemul pleurei); - infecțiile intraabdominale; - infecțiile urinare complicate; - infecțiile pielii şi țesuturilor moi; - infecțiile oaselor şi articulațiilor; - sepsis. b) infecțiile pe fondalul neutropeniei şi imunodeficienței.

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ COMPARATIVĂ A CEFALOSPORINELOR DE GENERAȚIA I
(concentrația minimă inhibitorie CMI, mkg/ml)

microorganismele	**Cefazolina**	**Cefalotina**	**Cefalexina**
Staph.aureus	0,05 – 2	0,2 - 1	3,1- 12,5
Staph. epidermidis	0,06 – 1	0,2 - 1,6	2 –32
Str. pyogenes	0,15- 1	0,06 - 0,32	0,5 – 2
Str.pneumoniae	0,005 –0,78	0,06 - 1,5	3,2 – 4
Str. faecalis	32 – 128	25 – 50	100 – 128
Haemophillus influenzae	0,12 – 25	0,8 - 40	3,1 – 32
Neisseria gonorrhoeae	1 – 8	3,1 – 4,6	2 – 32
N. meningitidis	0,5 – 0,8	0,8	4 – 16
Escherichia coli	0,25 – 128	8 - 400	3,1 – 400
Klebsiella pneumoniae	0,25 – 128	4- 128	6,2 – 25
Enterobacter cloacae	0,5 – 128	32 - 400	128
Serratia marcescens	128	32 - 400	128
Proteus mirabilis	1 – 128	2 - 5	6,2 – 128
Proteus vulgaris	0,5 – 128	32 - 400	128
Salmonella spp.	0,8 – 6,2	2,8 - 50	3,1 – 100
Shigella spp.		16 - 400	3,1 – 12,5
Pseudomonas aeruginosa	128	32 - 400	128
Acinetobacter spp.	8 – 128	32 – 400	
Bacteroides fragilis	0,25 – 128	40 - 400	128

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ COMPARATIVĂ A CEFALOSPORINELOR DE GENERAȚIA II
(concentrația minimă inhibitorie CMI, mkg/ml)

microorganismele	**Cefaclor**	**Cefuroxima**	**Cefoxitina**	**Cefamandol**
Staph.aureus	4 – 32	0,8 – 4	4 – 8	0,2 –1
Staph. epidermidis	2 – 32	1	6,2 –64	0,2 – 4
Str. pyogenes	0,25- 4	0,015-0,2	0,5 – 1	0,06 – 0,2
Str.pneumoniae	0,5 – 1,6	0,1 – 0,2	0,5 – 1,5	0,06 – 0,2
Str. faecalis	64	128	50 – 128	25 – 64
Haemophillus influenzae	0,8 – 32	0,5 – 42	1,6 – 8	0,4 – 2
Neisseria gonorrhoeae	0,25	0,06 – 0,8	0,5 – 0,8	0,8 – 4
N. meningitidis	0,25	0,05 - 4	0,4 – 1	0,05 – 0,25
Escherichia coli	1,6 – 32	4 – 16	2 – 32	1 – 128
Klebsiella pneumoniae	0,8 – 8	4- 25	2 – 25	1 – 128
Enterobacter cloacae	128	2 - 32	128	16 –128
Serratia marcescens	128	32 – 128	8 - 128	128
Proteus mirabilis	1,6 – 128	1,25 - 50	2 – 16	0,5 – 25
Proteus vulgaris	128	64 – 128	3 – 16	8 – 128
Salmonella spp.	0,8 – 2	2 – 6,2	2 – 3	6 – 12
Shigella spp.	0,8 – 8	3 – 50	25 – 100	25
Pseudomonas aeruginosa	128	128	128	128
Pseudomonas spp.		128	128	128
Acinetobacter spp.		128	128	128
Bacteroides fragilis	128	128	8 - 128	32 – 128

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ COMPARATIVĂ A CEFALOSPORINELOR DE GENERAȚIA III
(concentrația minimă inhibitorie CMI mkg/ml)

microorganismele	Cefotaxima	Cefoperazona	Ceftazidima	Ceftriaxona
Staph.aureus	2 – 8	2 –12,54	8 – 50	3,1 –8
Staph. epidermidis	6 - 12	3,1 – 32	16 –50	6,25 – 25
Str. pyogenes	0,03- 0,2	0,12-1,6	0,1 – 0,8	0,025 – 0,2
Str.pneumoniae	0,03 – 0,1	0,06 – 12	0,1 – 0,2	0,015– 0,1
Str. faecalis	100 – 125	50 - 100	128	128
Haemophilus influenzae	0,02 – 0,8	0,5 – 0,8	0,06 – 0,2	0,04 – 1
Neisseria gonorrhoae	0,01 – 0,4	0,03 – 0,2	0,025–0,1	0,008–0,02
N. meningitidis	0,006- 0,125	0,05 – 0,4	0,025	0,002–0,02
Escherichia coli	0,125– 8	1 – 100	0,25 – 2	0,1 – 1
Klebsiella pneumoniae	0,1 – 0,4	1 – 100	0,25 – 5	0,1 – 0,4
Enterobacter cloacae	0,12 – 32	2 – 100	0,25 – 50	0,5 – 64
Serratia marcescens	0,25 - 100	6,25 – 100	0,06 – 0,1	0,25 – 50
Proteus mirabilis	0,03 – 0,1	0,06 - 0,1	0,25 – 3,1	0,02 – 0,1
Proteus vulgaris	0,06 – 100	0,25 – 50	0,06 – 0,1	0,06 – 3,1
Salmonella spp.	0,06 – 0,2	50	0,08 – 0,5	0,05 – 0,4
Shigella spp.	0,8	100	0,1 – 0,8	0,25 – 0,5
Pseudomonas aeruginosa	32 - 100	12,5 - 100	0,2 – 10	16 –100
Acinetobacter spp.	100 – 128	8 - 100	2 – 12,5	8 – 100
Bacteroides fragilis	2 - 100	32 - 100	32 - 128	50 – 150

ACTIVITATEA ANTIBACTERIANĂ A CEFALOSPORINELOR DE GENERAȚIA IV

Micororganismele	*Preparatul*	*CMI mkg/ml*			*tulpinele sensibile,%*
		Diapazonul	*CMI 50*	*CMI 90*	
Gram negative					
Escherichia coli	Cefepima	0,015-2	0,03	0,12	100
Proteus mirabilis	Cefepima	0,06-0,12	0,06	0,12	100
Proteus vulgaris	Cefepima	0,06-16	<0,5	0,5	100
Klebsiella pneumoniae	Cefepima	0,008-2	0,03	1	100
Enterobacter cloacae	Cefepima	0,015-8	0,06	8	100
Enterobacter aerogenes	Cefepima	0,03-0,06	0,03	0,03	100
Serratia marcescens	Cefepima	0,06-8 0,06-32	0,5 0,12	8 8	100 99
Citrobacter freundii	Cefepima	0,015-0,12	0,03	0,12	100
Haemophilus influenzae	Cefepima	0,007-2	<0,06	0,06	100
Acinetobacter spp.	Cefepima	1-8	8	8	100
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima	<0,5-64	2	8-16	87
Pseudomonas spp.	Cefepima	0,06-32	4	32	77
S. maltophilia	Cefepima	1->64	32	>64	17
Gram pozitive					
Staphylococcus aureus MS	Cefepima	0,125-16	2	4	98
Staphylococcus aureus MR	Cefepima	8->64	>64	>64	9
Staphylococcus CN MS	Cefepima	0,03-16	0,5	8	74
Streptococcus pneumoniae	Cefepima	0,007-0,25	0,03	0,06	100
Enterococcus faecalis	Cefepima	0,06-32	64	>64	11
Enterococcus faecium	Cefepima	0<06->32	>64	>64	9

Notă: MS – meticilin sensibili, MR – meticilin rezistenți, CN – coagulazonegativi.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI UNOR CEFALOSPORINE

Preparatele	Doza (mg), calea de admin.	Biodisponibilitatea (%)	C max, (mg/l)	Legarea cu proteinele plasmatice (%)	T ½ (ore)	Biotransformarea(%)	Eliminarea renală (%)
Generația I							
Cefalexină	500,intern	90	16,9	20	0,8	2	84
Cefadroxil	500,intern	90	15,4	20	1,4	1	79-84
Cefazolină	500, i/m	-	47,1	73-87	1,8	1	66-74
Generația II							
Cefaclor	500,intern	50-95	5,3	25	0,8	5-15	70
Cefamandol	1000, i/m	-	20,1	56-78	0,85	2	65-80
Cefoxitină	1000, i/v	-	125	65-79	0,5-0,8	5	80-90
Cefuroximă	500, i/m	-	27,4	33-50	1,2-1,5	5	>90
Cefuroximă axetil	250,intern	52	6,3	50	1,2		50
Generația III							
Cefiximă	400,intern	50	3,6	65	3,1		22-27
Cefoperazonă	1000 i/v	-	125,8	82-93	1,9-2,7	75	14-27
Cefotaximă	500 i/m	-	15,4	30-51	1,1	30-50	55-65
Cefpodoximă axetil							
Ceftazidimă	100,intern	30-50	1,34	40	1,9		44
Ceftibuten	1000 i/v	-	77,4	<10	1,9	5	89
Ceftriaxonă	200,intern	80	9,3	65-77	1,8-2		78
	1000,i/v	-	161,2	85-95	6-8	35-40	54
Generația IV							
Cefepimă	1000 i/v	-	74-9	20	2		75-90

REACȚIILE ADVERSE ALE CEFALOSPORINELOR

Reacțiile adverse	*Manifestările reacțiilor adverse*
Reacții alergice	- de tip anafilactic; - febră, hiperemie, edem; - erupții cutanate însoțite de prurit; - sindromul Stevens-Johnson (vezicule, descuamarea epiteliului). Incidența reacțiilor alergice este de 1-4%. Cu toate că inelul chimic al cefalosporinelor într-o oarecare măsură este diferit de cel al penicilinelor – sunt posibile reacții alergice încrucişate. Reacțiile alergice asemănătoare cu boala serului se întâlnesc mai frecvent la administrarea cefaclorului.
Dereglări hematologice	- anemia hemolitică autoimună poate fi la administrarea diferitor cefalosporine, dar comparativ mai frecvent – la utilizarea cefotetanului; - la administrarea cefamandolului, cefoperazonei, cefotetanului, latamoxefului poate fi hipoprotrombinemie cu hemoragii posibile.
Nefrotoxicitatea	- utilizarea cefaloridinei, în prezent este limitată din cauza acțiunii nefrotoxice (nefrită interstițială, necroză tubulară); - nefrotoxicitatea cefalosporinelor este mică, dar poate fi potențată la asocierea cu alte preparate nefrotoxice (aminoglicozide, polimixine, furosemid etc.)
Dereglări digestive	- administrarea ceftriaxonei se poate complica prin stază biliară, însoțită de simptomele caracteristice (dureri în hipocondrul drept, în regiunea epigastrică, grețuri, vomă, anorexie); - colită pseudomembranoasă (prin superinfecția cu Clostridium dificile).
Disbacterioză şi suprainfecție	Multe cefalosporine din generația II şi în special III, sunt ineficiente față de bacteriile gram-pozitive (în primul rând enterococi, stafilococi). La administrarea acestor preparate, în urma proliferării tulpinilor rezistente se poate dezvolta superinfecția.
Reacții locale	- dureri şi infiltrate la administrarea i/m; - flebite la administrarea i/v.

CARBAPENEMII

Spectrul de acțiune	***Indicațiile***
Flora cocică: - stafilococi (dar nu ORSA); - streptococi; gonococi; - meningococi; enterococi. **Bacili gram- negativ:** - colibacili; klebsiela; - enterobacter; citrobacter, - morganella; acinetobacter – mai puțin activi; - proteus; seratia; - bac.Infuenzei; - bac. piocianic; - anaerobi: clostridii (în afară de C.dificile) Bac.fragilis.	Infecții grave, preponderent nosocomiale, provocate de germenii cu polirezistență şi mixte: - pneumonie, abscese pulmonare, empiemul pleurei; - infecții urinare cu complicații; - infecții intraabdominale; - infecții ale bazinului mic; - sepsis; - infecțiile pielii şi țesuturilor moi; - infecțiile oaselor şi articulațiilor (numai imipenem); - endocardită (numai imipenem); - infecțiile bacteriene la pacienții cu neutropenie; meningită (numai meropenem).

CARACTERIZAREA COMPARATIVĂ A CARBAPENEMILOR

Imipenem	**Meropenem**
- este inactivat de dihidropeptidaza I (se utilizează în asociere cu inhibitorul acesteia cilastatina sub denumirea de tienam); - in vitro este mai activ față de stafilococi şi enterococi; - se administrează i/m şi i/v; - nu se administrează în meningite; - se administrează i/v câte 0,5 la fiecare 8 ore, iar i/m câte 0,5 la fiecare 12 ore; - în infecția cu Ps.aeruginosa- i/v câte 1,0 fiecare 8 ore.	- este stabil la dihidropeptidaza I (se utilizează fără a fi asociat cu inhibitorul acesteia); - in vitro este mai activ față de *Enterobacteriaceae* şi *Ps.aeruginosa;* - se administrează i/v; - poate fi administrat în meningită (nu posedă acțiune convulsivantă); - se administrează i/v câte 0,5 la fiecare 8 ore; - în infecția cu Ps.aeruginosa- câte 1,0 fiecare 8 ore; - în meningită – 2,0 fiecare 8 ore

ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A CARBAPENEMILOR IN VITRO (CMI 90, MKG/ML)

Microorganismele	**Imipinem**	**Meropenem**
1	**2**	**3**
Gram pozitiv		
Staphylococcus aureus	0,03	0,3
Staphylococci CN	0,1	1
Streptococcus pyogenes	0,03	0,1
Streptococcus pneumoniae	0,02	0,03
Streptococcus agalactiae	0,03	0,1
Enterococcus faecalis	2	8
Enterococcus faecium	R	R
Listeria monocytogenes	0,3	0,3

1	2	3
Gram negativ		
Neisseria meningitidis	0,1	0,01
Haemophilus influenzae	2	0,1
Escherichia coli	0,1	0,03
Klebsiella pneumoniae	0,3	0,1
Proteus spp.	4	0,1
Enterobacter spp.	1	0,1
Citrobacter freundii	1	0,1
Citrobacter diversus	0,5	0,02
Serratia marcescens	4	0,1
Acinetobacter anitratus	0,5	1
Pseudomonas aeruginosa	4	2
Stenotrophomonas maltophilia	R	R
Burkholderia cepacia	16	32
Anaerobe		
Bacteroides fragilis	2	1
Prevotella melaninogenicus	0,1	0,1
Clostridium perfringens	0,1	0,02
Peptostreptococcus spp.	0,5	0,3

FARMACOCINETICA ŞI REACŢIILE ADVERSE ALE CARBAPENEMILOR

Farmacocinetica	***Reacţiile adverse***
Imipenemul: - nu se absoarbe la administrare orală; - la administrarea parenterală, după absorbţie ajunge în rinichi unde este hidrolizat de către dehidropeptidaza-1 (imipenemul se administrează asociat cu cilastatina în proporţie 1:1, care blochează enzima renală); - se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 20%; - penetrează bine în ţesuturile şi lichidele din organism, inclusiv lichidul cefalorahidian; - este metabolizat extrarenal parţial (până la 30%); - se elimină prin rinichi; - $T_{0,5}$ constituie o oră, dar poate creşte în insuficienţă renală. **Meropenemul:** - se leagă neînsemnat (2%) de proteinele plasmatice; - este distribuit larg in diferite organe şi ţesuturi, unde formează concentraţii de 40-60% din cea plasmatică; - trece bariera hematoencefalică în meningite; - nu se metabolizează în organism; - în 24 ore se elimină 75% din doza administrată.	Cele mai frecvent întâlnite: - greţuri, vomă, diaree, creşterea enzimelor hepatice (incidenţa până la 5%), diaree; - erupţii cutanate (1-1,5%); reacţiile alergice pot fi încrucişate cu penicilinele; - la bolnavii cu insuficienţă renală administrarea dozelor mari de imipenem poate provoca convulsii; - meropenemul nu provoacă convulsii şi poate fi utilizat în meningite.

MONOBACTAMII

Parametrii	*Caracterizarea monobactamilor*
Preparatele	Aztreonam, carumonam, tigemonam - sunt nişte chimioterapice cu inel beta-lactamic monociclic; - sunt rezistenţi la beta-lactamazele bacteriilor gram-negative, dar sunt inactivate de beta-lactamazele stafilococice.
Spectrul de acţiune	**Bacilii aerobi gram-negativ:** Escherichia coli, Proteus, Serratia, Klebsiella, Enterobacter, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa şi Pseudomonas species. Pseudomonas poate dezvolta rezistenţă la antibiotic. Interacţionează sinergic cu aminoglicozidele.
Indicaţiile	- în infecţii nosocomiale provocate de microorganisme gram-negative, inclusiv rezistente la alte chimioterapice, cu localizare diversă (respiratorii, intraabdominale, pelviene, urinare septicemii), în infecţiile urinare pot fi administrate empiric.
Reacţiile adverse	- se întâlnesc până la 7% dîn cazuri; - pot fi flebite la administrare i/v; - injecţiile i/m sunt dureroase; - pot fi fenomene dispeptice (greţuri, vomă, diaree), icter, creşterea tranzitorie a transaminazelor; - erupţii cutanate (pacienţii cu alergie la peniciline pot suporta aztreonamul bine).
Farmacocinetica	Aztreonamul - nu este eficient fiind administrat pe cale orală, deoarece este inactivat în intestin; - se administrează parenteral (i/m, i/v); - este distribuit în diferite ţesuturi, trece bariera hematoencefalică; - se leagă de proteinele plasmatice în proporţie 50-60%; - se elimină cu urina, 70% sub formă neschimbată; - $T_{0,5}$ plasmatică - 1,5-2 ore; - în insuficienţa renală avansată $T_{0,5}$ creşte considerabil (până la 8 ore).

REZISTENŢA LA BETA-LACTAMINE

Mecanismele rezistenţei	*Manifestările rezistenţei*
Sinteza de enzime	- se cunosc peste 200 de enzime (vezi tabela) care inactivează beta-lactaminele; - beta-lactamaze capabile să inactiveze antibioticul prin desfacerea legăturii amidice din ciclul lactamic; - beta-lactamazele bacteriilor gram pozitive sunt mediate cromozomial şi obişnuit sunt exoenzime, secretate în afara celulei; - în cazul bacteriilor gram negative ele sunt mediate plasmidic şi sunt secretate în spaţiul periplasmic (localizat între membrana citoplasmatică şi peretele celular); - molecula unor peniciline semisintetice (meticilinei) nu poate fi desfăcută de o parte dintre beta-lactamaze, ce explică eficacitatea pe stafilococii secretori de aceste enzime.
Alterarea locului de acţiune	- modificarea structurii şi numărului proteinelor ce cuplează penicilinele (PCP), care servesc drept receptori pentru beta-lactamine; - genele ce codează sinteza PCP sunt localizate pe cromozomi; - rezistenţa prin acest mecanism este caracteristică pentru streptococi şi parţial pentru stafilococi.
Efluxul antibioticelor din celulă	- se consideră că acest mecanism este caracteristic pentru expulsia de către Ps.aeruginosa a carbapenemilor;
Dereglarea penetrării în celulă	- unele bacterii gram negative (Pseudomonas îndeosebi) posedă o membrană exterioară lipo-polizaharidică, care acoperă stratul de peptidoglican şi împiedică pătrunderea penicilinelor către locul de acţiune.

BETA-LACTAMAZELE

Enzimele	*Caracterizarea*	*Notă*
Beta-lactamaze plasmidice clasa A a staf.	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice în afară de oxaciline. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze.	Deşi sunt larg răspândite, nu prezintă o problemă serioasă. Cefalosporinele gen. II-IV, asocierile cu inhibitorii, carbapenemele sunt rezistente la ele.
Beta-lactamaze plasmidice clasa A a bac. Gram „-"	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele generația I. Sunt sensibilie la inhibitorii de beta-lactamaze.	Deşi sunt larg răspândite nu prezintă o problemă serioasă. Cefalosporinele II-IV gen., asocierile cu inhibitorii, carbapenemele sunt rezistente la ele
Beta-lactamaze plasmidice cu spectru larg clasa A a bac. Gram „-"	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele generația I – II. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze.	Klebsiella (90%), E.coli, Proteus spp. Mai rar alte bacterii
Beta-lactamaze cromozomiale clasa A a bac. Gram „-"	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele generația I - II. Sunt sensibile la inhibitorii de beta-lactamaze	
Beta-lactamaze cromozomiale clasa A a bac. Gram „-"	Hidrolizează eficient toate beta-lactaminele, inclusiv carbapenemii. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze.	Sunt răspândite la m/o rare (ca S. maltophila).
Beta-lactamaze cromozomiale clasa C a bac. Gram „-"	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele I – III generație. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze.	Infecții nosocomiale cu Enterobacter, Citrobacter. Este tendință să se plaseze pe plasmide.
Beta-lactamaze plasmidice clasa D a bac. Gram „-" (Ps. aeruginosa)	Hidrolizează penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele gen. I – III. Sunt insensibile la inhibitorii de beta-lactamaze.	

MACROLIDELE

Parametrii	*Caracterizarea macrolidelor*
1	2
Clasificarea	**Cu 14 inele**:- naturale: - eritromicina: - semisintetice: -claritromicina, roxitromicina, fluritromicina, davercina. **Cu 15 inele (azalide)** :- azitromicina. **Cu 16 inele:** -naturale - spiramicina, josamicina, chitazamicina; - semisintetice – midecamicina acetat, midecamicina, rochitamicina **Ketolide:** - telitromicina
Particularitățile spectrului de acțiune	**Claritromicina :** - S.aureus meticilinsensibil; Str. Gr.A (Str. pyogenes) şi gr. B (Str. agalactiae); - L. pneumophila, C. trachomatis, H. pylori. **Azitromicina :** - bacteriile gram „- ", inclusiv H. influenzae, M. catarrhalis; N. gonorrhoeae; - Toxoplasma gondii, B. burgdorferi, M. avium. **Spiramicina:** - Str. pneumoniae, inclusiv rezistenți la peniciline, eritromicină.
Efectul postantibiotic	- suprimarea activității microbilor după un contact scurt cu antibioticul; - e determinat de modificările ireversibile în ribozomii bacteriei şi incapacitatea de a resintetiza proteinele vital necesare microbului pe timpul acțiunii antibacteriene; - macrolidele manifestă efect postantibiotic față de Str. pneumoniae;

1	2
Efectul postantibiotic	- eritromicina şi claritromicina- faţă de M. catarrhalis; - roxitromicina, azitromicina şi claritromicina- faţă de H. influenzae, S. pyogenes; - eritromicina şi spiramicina- faţă de S. aureus; - azitromicina, eritromicina şi claritromicina- faţă de L. Pneumophila.
Efectele complemen-tare (nebacteriene)	**Acţiunea antiinflamatoare:** - inhibarea sintezei şi secreţiei citochinelor inflamatoare (IL-8-, IL-6, IL-2, TNF α); - diminuarea inflamaţiei eozinofilice; - creşterea producerii glucocorticoizilor; - reducerea formării NO şi radicalilor liberi (efectul antioxidant); - diminuarea hemotaxisului neutrofilelor în focarul inflamator; - inhibarea adeziunii neutrofilelor; - acumularea în neutrofile şi transportul macrolidelor în focarul inflamator cu menţinerea unei concentraţii durabile. **Acţiunea imunomodulatoare:** - modificarea structurii şi factorilor virulenţei microorganismelor; - micşorarea expresiei unor proteine antifagocitare pe suprafaţa membranei celulare a microbilor → intensificarea eficacităţii fagocitozei; - se acumulează în lizozomi şi fagocite cu ↓ efluxului din celula bacteriană; - stimulează producerea interleukinei-1-beta de către monocite (eritromicina şi azitromicina); - ↑ captarea bacteriilor de leucocitele polimorfonucleare şi activitatea lor bactericidă (roxitromicina); - restabilirea parametrilor imunităţii celulare (claritromicina); - potenţarea reciprocă a acţiunii bactericide a neutrofilelor şi antibacteriene a antibioticelor. **Acţiunea bronhodilatatoare:** - micşorarea hiperreactivităţii bronşice (↓ eliberării endotelinei -1, inhibarea reacţiei colinergice a musculaturii netede bronşice); - ameliorarea clearance-ului mucociliar; - diminuarea secreţiei mucusului de glandele bronşice **Acţiunea prokinetică:** - capacitatea de a stimula motilitatea tubului digestiv (etajului superior) cu consecinţe pozitive (în gastropareză la bolnavii cu diabet zaharat) şi nedorite - dereglările dispeptice (diaree, dureri abdominale).
Rezistenţa microbiană	**Alterarea locului de acţiune a macrolidelor**: - metilarea subunităţii 23 S a ARN prin metilazele localizate în plasmide şi cromozomi, larg răspândite printre bacteriile aerobe şi anaerobe gram pozitiv şi gram negativ. - metilazele sunt: a) constituitive – nu depind de factorii externi şi inactivează toate macrolidele şi lincosamidele; b) inductibile – necesită o inducţie iniţială (metilazele streptococice sunt induse de macrolide şi lincosamide, iar cele stafilococice doar de macrolidele cu 14 şi 15 inele, fiind sensibile la cele cu 16 inele şi lincosamide). - mutaţii în subunitatea 23S a ARN ce reduce afinitatea către macrolide şi lincosamide cu manifestare clinică (H.pylori, M.avium,M.intracelulare). **Efluxul activ din celulă a antibioticelor:.** - prezenţa câtorva sisteme transportoare; - proteina ce transportă macrolidele cu 14 şi 15 inele (S.pneumoniae, S.pyogenes şi alte bacterii gram „+"), determină o rezistenţă nesemnificativă, mecanismul căreia nu este definitivat. **Inactivarea enzimatică (semnificaţia este minoră):** - enzime cu profil larg (macrolidfosfotransferaza – pentru E.coli şi Staphylococcus spp); - enzime cu o specificitate îngustă (eritromicinesteraza – familia Enterobacteriaceae, lincomicinacetiltransferaza – stafilococi şi enterococi).

MACROLIDELE

Spectrul de acțiune	*Indicațiile*
De tip penicilinic; - cocii gram-pozitivi (pneumococul, streptococul, mai puțin stafilococul (în afară de ORSA); - cocii gram-negativi (moderat sensibili); - bacilii gram-pozitivi (corinebacteriile, clostridiile); - Listeria monocitogenes; - Bordetella pertusis (Moraxella); - Legionella pneumophilia; - Mycoplasma pneumoniae; - Chlamidia (moderat); - Spirochetele; - Ureaplasma ureolyticum; - Anaerobi (excepție Bac.fragilis). **Macrolidele noi sunt mai active pe:** - H.influenzae; - Mycoplasma; - Chlamydia; - Legionella; - Helicobacter pylori; - Micobacterium avium; - Toxoplasma gondii; - Criptosporidum spp.; **Rezistente (natural):** - Enterbacteriaceae; - Pseudomonas; - Acinetobacter; - Bac.fragilis.	- infecțiile căilor respiratorii superioare (faringita, tonsilita, sinusita acută, otita medie acută); - infecțiile căilor respiratorii inferioare (bronşite cronice, BPCO, pneumonia extraspitalicească, inclusiv atipică); - difteria (îndeosebi la purtători); - tusea convulsivă, - eritrasma; - antraxul, - infecțiile cavității bucale (periodontita, periostita); - infecțiile pielii şi țesuturilor moi; - gastroenterita cu campilobacter (eritromicina); - ulcer gastric şi duodenal (claritromicina); - infecțiile urinare sexual transmisibile (clamidioza, sifilis limfogranuloma etc.); - toxoplasmoza (spiramicina, josamicina, azitromicina); - criptosporidoza (spiramicina, roxitromicina); - boala Lyme (azitromicina); - listerioza, actinomicoza; - infecțiile cu micobacterii (M.avium) la bolnavii cu SIDA (claritromicina, azitromicina); - infecțiile cu Propionibacterium acnes (eritromicina, azitromicina); - profilaxia endocarditei bacteriene, inclusiv în stomatologie (azitromicina, claritromicina); - profilaxia tusei convulsive la persoanele ce au contactat cu bolnavii (eritromicina); - profilaxia reumatismului (eritromicina în alergie la peniciline); - sanarea purtătorilor de meningococ (spiramicina); - decontaminarea intestinului înainte de intervenții pe intestinul gros (eritromicina+kanamicina).

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI MACROLIDELOR

Preparatul, forma faraceutică, doza	*Biodispo-nibilitatea (%)*	*C max (mg/l)*	*Legarea cu proteinele plasmatice (%)*	*T ½ (ore)*	*Eliminarea renală (%)*	*Eliminarea cu bila (%)*
Eritromicină	30-65	0,8	70-90	1,4-2	2-5	20-30
compr.						
Spiramicină	10-69	1,6-3,1	10-25	5,5-8	4-14	80
compr. 1,0/2,0						
Josamicină		0,71	15	1,2	<20	
compr. 500mg						
Roxitromicină						
compr. 150 mg	50	5,3-10	92-96	8-14	7-12	70-80
Azitromicină						
capsule 250/500 mg	37	0,38-0,41	7-50	48-96	4,5	50
Claritromicină			65-75	5-7	36	4-6
compr.500 mg		2-3				
Telitromicină	55		66-89	9,8-14,3	11,8	20,2
compr. 800 mg		1,8-3,6				
Midecamicină	57			0,6-1,5	<5	95
compr. 600 mg		1,3-3				

REACȚIILE ADVRESE ALE MACROLIDELOR

Preparatele	*Reacțiile adverse*
Eritromicina	- provoacă frecvent fenomene de iritație digestivă cu discomfort epigastric, grețuri, vomă, diaree; - ocazional pot fi reacții alergice; - la administrarea i/v. – flebite; - au fost semnalate cazuri de hepatită colestatică.
Josamicina	- este relativ bine suportată; - tulburările digestive sunt minore; - reacțiile alergice sunt rare; - la bolnavii cu insuficiență hepatobiliară poate înrăutăți probele hepatice.
Roxitromicina	- este comparativ bine suportată; - poate provoca dereglări dispeptice – epigastralgii, anorexie, grețuri, vomă, diaree, meteorism, creşterea tranzitorie a transaminazelor; - rareori – reacții alergice: erupții cutanate, edem Quincke.
Diritromicina	- mai frecvent provoacă dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree, amețeli, cefalee, - rar – colită provocată de Clostridium dificile.
Claritromicina	- este relativ bine suportată; - poate provoca reacții adverse digestive (dureri abdominale, greață, diaree), dar mai puțin frecvente ca la administrarea eritromicinei; - au fost semnalate cazuri de acțiune hepatotoxică cu hepatită colestatică şi creşterea enzimelor hepatice.
Azitromicina	- uneori poate provoca tulburări gastrointestinale, dar mai rar decât la eritromicină şi sunt minore; - au mai fost semnalate reacții alergice (erupții cutanate, edem Quincke, artralgii); - rareori – creşterea enzimelor hepatice, icter colestatic.

LINCOSAMIDELE

Spectrul de acțiune	*Indicațiile*
- cocii gram+ (pneumococ, streptococul piogen şi viridans, stafilococii OSSA); - anaerobii patogeni, inclusiv Bac.fragilis; - bacilii gram+ (clostridii etc.); - actinomicete; - toxoplasma gondii, - pneumocistis carinii, - P.falciparum (moderat-claritromicina).	- tonsilite, faringite streptococice; - infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia prin aspirație, abcesul pulmonar, empiemul pleurei); - infecțiile pielii şi țesuturilor moi, inclusiv piciorul diabetic; - infecțiile oaselor şi articulațiilor; - infecțiile intraabdominale (peritonită, abces); - infecțiile bazinului mic (endometrită, anexită, salpingooforită, abces negonoreic al tubilor şi ovarelor, pelviocelulită, infecții vaginale anaerobe postoperatorii); - toxoplasmoză (clindamicina în asociere cu pirimetamina); - vaginoza bacteriană (topic); - acnee vulgare (topic); - malaria tropicală rezistentă la clorochină (clindamicina).

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI LINCOSAMIDELOR.

Antibioticul	*Absorbția la adm. orală*	*Cuplarea cu proteinele plasmatice*	*Metabolis-mul în ficat*	*Eliminarea renală (sub formă neschimbată,%)*	*$T_{0,5}$ (ore)*
Lincomicina	20-30%	70-75%	se presupune	În mediu -10-47%(3-13% la adm. orală -10-47%, la adm. i/v. -13-72%	4-6 ore, în insuf.renală 10-20 ore
Clindamicina	90%	92-94%	se metabolizea-ză în ficat	10% se elimină cu urina sub formă neschimbată	2,4-3 ore

REACȚIILE ADVRESE ALE AI LINCOSAMIDELOR

Preparatele	*Reacțiile adverse*
Lincomicina.	- la 10-20% din pacienți, la administrare orală, sunt posibile dereglări dispeptice (dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree); - mai puțin frecvent, dar gravă este colita pseudomembranoasă; - sunt posibile reacții alergice: erupții cutanate, însoțite de eritem, prurit; - rar poate apărea neutropenie, trombocitopenie.
Clindamicina	a) provoacă frecvent: - diaree banală (10-20%), scaun diareic cu mucus şi sânge; - colici abdominale; - erupții cutanate (10%). b) rare sunt: - glosită, stomatită, vaginită; - leucopenie, trombocitopenie; - afectare hepatică (uneori cu icter); - poate produce ca şi lincomicina colită pseudomembranoasă.

AMINOGLICOZIDELE

Parametrii	*Aminoglicozidele*
1	**2**
Factorii ce influențează asupra efectului	- acțiunea antibacteriană este redusă în prezența puroiului (o parte din molecule fiind inactivate prin legare de acizii nucleici eliberați prin liza celulară); - condițiile de anaerobioză împiedică acțiunea antibiotică, prin inhibarea mecanismului transportor, responsabil de pătrunderea moleculelor active intracelular (rezistența naturală a germenilor anaerobi); - eficacitatea este micşorată în mediul acid, datorită inhibării aceluiaşi mecanism transportor - aminoglicozidele sunt puțin active în urina acidă; - antibioticele ce afectează peretele celular, potențează efectul aminoglicozidelor datorită favorizării pătrunderii acestora în celulele bacteriene.
Efectul postantibiotic	- efect bactericid dependent de concentrație; - se menține câteva ore după ce concentrația antibioticului se reduce sub valoarea CMI; - creşte cu concentrația şi durata contactului cu antibioticul; - este favorizat de prezența leucocitelor.
Contraindicațiile şi precauțiile	- hipersensibilitate la preparat; - afectarea perechii VIII a nervilor cranieni, dereglări auditive, vestibulare; - dereglări ale funcției renale (în asemenea cazuri doza se adaptează în funcție de clearance-ul creatininei, prin mărirea intervalului dintre doze; - botulism, miastenie, parkinsonism – creşte riscul blocului neuromuscular; - timpul sarcinii (oto-, nefrotoxicitate la făt); - geriatrie – risc crescut de nefrotoxicitate şi ototoxicitate în caz de supradozare (se pot administra sub controlul funcției renale şi a funcției organului auditiv).
Farmacocinetica	- sunt molecule policationice foarte polare; - administrate oral sunt ineficiente sistemic, deoarece la pH-ul intestinal predomină forma ionică, neabsorbită; - injectate intramuscular se absorb repede, realizând concentrația plasmatică maximă după 1-2 ore; - se cuplează în proporții mici sau nu se cuplează cu proteinele plasmatice; - se distribuie îndeosebi în lichidul extracelular, nu penetrează bariera hematoencefalică; - crează concentrații: în lichidul pleural – 50%, pericardic şi ascitic – 50-100%, sinovial – 20-50%, secrețiile bronşice – 40% față de cele plasmatice; - practic nu se metabolizează în organism; - se elimină prin urină (50-90% în 24 ore); - intervalul injecțiilor constituie pentru gentamicină, tobramicină, sisomicină - 8 ore, iar pentru streptomicină, kanamicină, amikacină - 12 ore.

1	2
Reacţiile adverse	**Ototoxicitate** - leziuni cohleare şi vestibulare. - aminoglicozidele cumulează în perilimfa urechii interne, unde realizează concentraţii superioare celor din plasmă; - acţiunea toxică se exercită asupra epiteliului nervos cohlear şi vestibular şi are la început un caracter reversibil, devenind apoi ireversibil prin distrugerea unui munăr mare de celule senzoriale; - probabilitatea efectului citotoxic creşte în tratamentul prelungit, vârsta înaintată, leziunile preexistente ale urechii interne; - kanamicina şi amikacina provoacă îndeosebi tulburări cohleare; - streptomicina şi gentamicina – vestibulare; - tobramicina - tulburări cohleare şi vestibulare în raport egal; Leziunile cohleare se manifestă prin tinitus şi senzaţie de înfundare a urechilor → micşorarea şi pierderea percepţiei sunetelor de frecvenţă înaltă → la surditate, care se poate instala după câteva săptămâni după începutul tratamentului. Leziunile vestibulare - cefalee, urmează un stadiu acut cu greaţă, vomă, tulburări de echilibru, nistagm, care se menţin 1-2 săptămâni, apoi se instalează o labirintită cronică. **Nefrotoxicitate** - incidenţa 2-10%. - riscul creşte odată cu prezenţa leziunilor renale preexistente, vârsta înaintată, asocierea cu alte remedii nefrotoxice (vancomicina, cefalosporine, amfotericina B, polimixină); - antibioticele diminuează filtrarea glomerulară şi afectează celulele tubulare proximale, datorită inhibării fosfolipazei necesare pentru formarea prostaglandinelor vasodilatatoare, cu predominarea acţiunii vasoconstrictoare a angiotensinei II şi hipoxie; - fenomenele clinice apar după 5 - 7 zile şi sunt, de obicei, uşoare şi reversibile (micşorarea capacităţii de concentrare a urinei, proteinurie, cilindrurie granulată). **Bloc neuromuscular** - stare de oboseală a musculaturii striate şi deprimarea respiraţiei. Au fost semnalate cazuri de apnee; - blocul neuromuscular este cauzat de inhibiţia eliberării acetilcolinei din terminaţiile presinaptice şi reducerea reactivităţii postsinaptice; - miastenia gravis, hipocalciemia marcată, asocierea miorelaxantelor cresc riscul blocului. Calciul este antagonist în acest caz. **Reacţii alergice** - erupţii cutanate, febră, eozinofilie.
Rezistenţa bacteriană	**Inactivarea enzimatică (mecanismul principal al rezistenţei)** - sinteza unor enzime, situate în citoplasma celulelor bacteriene şi posibil periplasmatic, care inactivează aminoglicozidele prin acetilare, adenilare sau fosforilare; - sunt cunoscute circa 50 de enzime (acetiltransferaze, adeniltransferaze sau fosfotransferaze) mediate plasmidic, ce determină o transmitere rapidă a rezistenţei atât la germenii gram negativ, cât şi gram pozitiv; - unele aminoglicozide, ca amikacina, sunt rezistente la inactivare prin adenilare şi fosforilare, dar pot fi inactivate prin acetilare. **Micşorarea pătrunderii aminoglicozidelor prin membrana celulară** - este datorat unor mutaţii, care modifică mecanismul transportor activ sau se reduce numărul de grupe active, care fixează antibioticele (chinone). **Alterarea locului de acţiune** - în rezultatul unor mutaţii ribozomiale, se modifică locul de legare a aminoglicozidelor, respectiv se împiedică fixarea eficientă de ribozomi (mai puţin relevantă clinic) .

AMINOGLICOZIDELE

Spectrul de acțiune	***Indicațiile***
A.bacilii gram- negativi aerobi - Enterobacter; E. coli; - Klebsiella; Serratia; -Pr.mirabilis şi indolpozitiv -Ps.aeruginosa; Acinetobacter. **Puțin sensibile:** - Providencia; Aeromonas; - Salmonella; Shigella; **B.cocii-gram+ (variabilă):** -staf.aureus şi staf. epidermidis; -enterococii; **C.micobacteriile tuberculozei** streptomicina şi kanamicina Streptomicina -Pasteurella tularensis; - Pasteurella pestis; Brucella. **Rezistenți sau puțin sensibili:** -Str. pneumoniae; -Str. maltophilia; B.cepacia -Clostridium spp. -Bac.fragilis şi alți anaerobi -H. influenzae; Legionella spp.	Tratament empiric (cel mai frecvent în asociații): -infecțiile grave cu bacili gram- negativi sensibili; -artrită septică; -meningită şi osteomielită posttraumatică şi postoperatorie; -infecții grave cu bac.piocianic (cu peniciline, cefalosporine, inclusiv la bolnavii febrili, leucopenici, cu rezistență micşorată); -infecții cu enterococ (cu benzilpenicilină, ampicilină, vancomicină); -infecții stafilococice penicilinorezistente (cu oxacilină şi similare); -sepsis de etiologie necunoscută; -profilaxia şi tratamentul infecțiilor abdominale şi pelviene în asociere cu antibioticele active împotriva Bac.fragilis; -pielonefrite; -pneumoniile nosocomiale (cu o cefalosporină); -picior diabetic; -tratamentul şi profilaxia infecțiilor oftalmice (kanamicina); Streptomicina – tuberculoză, tularemie; bruceloză; pestă;endocardită enterococică (în asociere cu penicicline). -decontaminarea intestinului în intervențiile planice pe intestinul gros (neomicina, kanamicina cu eritromicina)

SPECTRUL DE ACȚIUNE AL AMINOGLICOZIDELOR

Microorganisme gram-negative	**Strepto-micina**	**Kanami-cina**	**Gentami-cina**	**Amika-cina**	**Tobrami-cina**	**Netilmi-cina**
Acinetobacter spp.	+	+	+	++	+	+
Enterobacter spp	++	+	++	++	++	++
E. coli	++	+	++	++	++	++
H. influenzae	++	++	+	++	+	++
K. pneumoniae	++	+	++	++	++	++
M. catarralis	+	+	++	++	++	++
M. morganii	+	++	+	++	++	++
N. gonorhoeae	+	+	+	+	+	+
N. meningitidis	+	+	+	+	+	+
P. aeruginosa	+	-	++	++	++	+
P. mirabilis	++	++	++	++	++	++
P. rettgeri	++	++	++	++	++	++
P. stuartii	++	++	+	++	+	+
Salmonella spp.	++	++	++	++	++	++
Shigella spp.	++	++	++	++	++	++
Serratia marcescens	++	++	++	++	+	++
S. maltophilia	+	+	+	+	-	+
Microorganisme gram-pozitive						
S. aureus	+	++	++	++	++	++
S. epidermidis	+	+	++	++	++	++
S. piogenes	-	-	-	-	-	-
S. pneumoniae	-	-	-	-	-	-
E. faecalis	-	-	-	-	-	-
Nocardia spp.	-	-	-	++	-	-
Micobacterii						
M. tuberculosis	++	++	-	++	-	
M. avium	+	-	+	++	+	
Anaerobi, chlamidii	-	-	-	-	-	-

Notă: ++ - sensibilitate înaltă; **+** - sensibilitate moderată; **-** - rezistență.

ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A AMINOGLICOZIDELOR IN VITRO
(CMI 90 mkg/ml)

Microorganismele	Kanamicina	Gentamicina	Tobramicina	Netilmicina	Amikacina
Gram pozitiv					
Staphylococcus aureus	1	0,25	0,25	0,25	1
Staphylococci CN	0,5	0,03	0,03	0,03	0,25
Streptococcus pyogenes	32	4	16	4	32
Streptococcus pneumoniae	64	4	16	8	64
Enterococcus faecalis	64	16	16	8	128
Clostridium perfringens	R	R	R	R	R
Mycobacterium tuberculosis	8	>64	>64	>64	1
Gram negativ					
Haemophilus influenzae	1	0,5	1	0,5	1
Escherichia coli	4	0,5	1	0,5	2
Klebsiella spp.	2	0,5	0,5	0,5	2
Enterobacter spp.	2	0,5	0,5	0,5	2
Proteus mirabilis	4	1	1	1	4
Proteus vulgaris	1	0,5	0,5	0,5	2
Providencia stuartii	2	8	8	8	2
Serratia marcescens	1	0,25	1	0,5	1
Pseudomonas aeruginosa	64	2	0,5	4	4
Stenotrophomonas maltophilia	128	1	2	8	8
Bacteroides spp.	R	R	R	R	R

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI AMINOGLICOZIDELOR

Antibioticul	*Absorbția la adm. orală*	*Absorbția la adm. i/v i/m*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Metabolismul în ficat*	*T½ (ore)*
Aminoglicozidele (toate)	Din tractul digestiv se absorb slab, dar la bolnavii cu insuficiență renală se pot acumula	Se absorb repede şi complet	0 – 35%	lipseşte	2-4 ore când rinichii funcționează normal. În insuficiență renală - creşte până la 100 ore.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI AMINOGLICOZIDELOR

Preparatul	*T ½ (ore)*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Timpul de instalare a C_{max} (ore)*	*Eliminarea cu urina (%)*
Streptomicina	2-3	25-35	1-2	60
Kanamicina	2-2,5	10	1	50-80
Gentamicina	1,7-2,3	10-25	1	60-100
Tobramicina	2-2,5	10	0,5-1	90
Sisomicina	2,5-3,5	25	0,5	80-87
Amikacina	2-3	4-11	1	65-94
Netilmicina	1,5-2,7	5-10	0,5-1	45-90

TETRACICLINELE

Parametrii	*Tetraciclinele*
1	**2**
Clasificarea	A. naturale (gen. I) – tetraciclină, oxitetraciclină, clortetraciclină, demeclociclină; B. semisintetice (gen. II) – doxiciclină, metaciclină, minociclină.
Spectrul de acțiune	Active față de: - spirochete (leptospire, borelii, treponeme); - riketsii; vibrioni; - clamidii, micoplasme, legionele; - actinomicete; yersinele; - unele protozoare; brucele; - listeria; moraxele; - clostridii; bac. influenzei; - helicobacter; Sensibilitate variată (mai active cele semisintetice): - cocii gram+, cocii gram- - colibacilii, salmonelele; - şighelele, klebsielele; - enterobacteriile. Rezistente: - bac. piocianic, bac. fragilis; - proteus.
Indicațiile	- infecțiile cu clamidii (tracom, psitacoză, uretrite, prostatite, cervicite); - infecţii cu micoplasme; - boala Lyme, tifosul recurent; - riketsioze; - zoonoze bacteriene (bruceloză, leptospiroză, antrax, tularemie, pestă); - infecțiile căilor respiratorii inferioare (acutizarea bronşitei cronice, pneumonia extraspitalicească, inclusiv atipică); - infecţii intestinale (holeră, yersinioză); - infecţii ginecologice (anexita, salpingooforita etc.); - acnee vulgară şi rozacee; - infecția plăgilor după muşcătura animalelor; - infecţii oftalmice; - infecțiile urinare sexual transmisibile (sifilis, la alergia la peniciline); - actinomicoză; - ulcer gastric şi duodenal; - profilaxia malariei tropice.
Contraindicațiile	- în insuficiența renală şi hepatică (cu excepția doxiciclinei); - graviditate şi lactația; - la copii până la 8 ani sau chiar 12 ani.
Farmacocinetica	- se absorb bine din tubul digestiv (în stomac şi prima parte a intestinuiui subțire); - absorbția se reduce la administrare cu antiacide, preparatele fierului, produsele lactate; - concentrația maximă peste 2-5 ore; - tetraciclina 25-30%, iar metaciclina şi doxiciclina 70-90% se cuplează cu proteinele plasmatice; - concentrații terapeutice se mențin după tetraciclină 6-8 ore, metaciclină -8-12 ore, doxiciclină până la 24 ore; - bine penetrează în diferite țesuturi şi lichide; - concentrația metaciclinei şi doxiciclinfei în plămâni, muşchii striați, mucoasa tubului digestiv, ficat, rinichi, prostată pot fi mai mari ca în sânge; - concentrații de 5-10 ori mai mari se disting în bilă; - satisfăcător penetrează prin bariera hematoencefalică, placentară şi în lapte; - se elimină doxiciclina 30-35% (96 ore) prin urină, 50% prin intestin, iar metaciclina- 35-50%.
Rezistența	Rezistența are importanță pentru preparatele din I generație şi e determinată plasmidic. **Efluxul activ din celulă** - este cel mai important mecanism de antibioticorezistență determinat plasmidic la tetracicline printre bacteriile gram negative şi gram pozitive. **Micşorarea pătrunderii antibioticului în celule** - se datorează, în fond, interferării sistemului transportor, care asigură pătrunderea tetraciclinelor în celule. **Alterarea locului de acțiune** - bacteriile sintetizează proteine de protecție care permit microbilor să sintetizeze proteinele indiferent de cuplarea tetraciclinelor cu ribozomii.

1	2
Reacţiile adverse	Se întâlnesc în 7-30% din cazuri, cu predominarea fenomenelor toxice. a) Din partea **tubului digestiv**, pot fi: - fenomene de iritaţie gastrică şi intestinală – pirozis, greaţă, vomă, dureri epigastrice, diaree, cauzate de acţiunea iritantă a preparatelor asupra mucoasei gastro-intestinale; - după câteva zile de administrare orală, în special a preparatelor din prima generaţie, pot apărea fenomene de disbacterioză intestinală şi infecţii enterice cu Pseudomonas, Proteus, stafilococi, Candida şi alte bacterii rezistente la tetracicline; - din cauza iritării mucoasei bucale pot apărea stomatite ulceroase; - poate favoriza carenţa de vitamine. Pentru preîntîmpinarea insuficienţei vitaminice cauzate de disbioza intestinală se administrează concomitent vit. gr. B, preparate antifungice. b) **Acţiunea hepatotoxică**. - dozele mari, mai ales administrate parenteral, pot fi cauză de steatoză hepatică; - au fost semnalate cazuri de necroză hepatică (la dozele nictemerale > 4 g i/v). Hepatotoxicitatea este favorizată de coexistenţa altor boli hepatice, insuficienţa renală, sarcină, malnutriţie. c) **Acţiunea nefrotoxică** este mai frecventă la tetraciclinele naturale: - provoacă uneori o tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie şi aminoacidure, glucozurie, acidoză, greţuri şi vome; - asocierea tetraciclinelor cu diureticele poate duce la retenţia azotului; - la administrarea dozelor mari persoanelor subnutrite se negativează bilanţul azotat, creşte azotul neproteic în ser şi eliminarea urinară de azot, se produce pierdere în greutate – fenomene atribuite inhibării anabolismului proteic; - la bolnavii cu insuficienţă renală, tetraciclinele (cu excepţia doxiciclinei) sunt contraindicate, deoarece acumulându-se provoacă fenomene toxice, inclusiv afectarea toxică a rinichiului cu degenerescenţa grasă a celulelor tubulare; - la gravide se pot dezvolta fenomene de insuficienţă hepato-renală cu icter, acidoză, retenţie azotată şi şoc. d) **Oasele şi dinţii**. - cumulează în ţesuturile calcificate, unde formează chelaţi cu ortofosfatul de calciu; - depunerea în oase poate provoca inhibarea creşterii copiilor, ireversibilă la tratamentul îndelungat cu doze mari; - depunerea în dinţi produce colorarea în brun a dinţilor, cu hipoplazia smalţului dentar. - la sugari poate creşte presiunea lichidului cefalorahidian cu bombarea fontanelelor. Din aceste motive tetraciclinele sunt contraindicate la femeile însărcinate şi copiii mai mici de 8, chiar 12 ani. e) **Fotosensibilizarea.** - administrarea tetraciclinelor, în special a demeclociclinei, poate provoca fenomene de fotosensibilizare la razele solare şi ultraviolete mai ales la persoanele blonde; - reacţiile fototoxice sunt însoţite uneori de febră mare. f) **Dereglările vestibulare.** - în cazul administrării a 200-400 mg/zi de minociclină pot apărea dereglări vestibulare însoţite de vertijuri, greaţă, vomă (la 35-70% pacienţi). g) **Acţiunea toxică locală asupra ţesuturilor.** - administrarea intravenoasă a tetraciclinelor poate duce la tromboze venoase; - injectarea intramusculară provoacă acţiune iritantă locală dureroasă. **h) Diverse:** - suprainfecţii (candidomicoze, enterite stafilococe şi pseudomembranoase); - efect antianabolic; - leucocitoză, trombocitopenie (tratament îndelungat); - reacţii alergice (dermatite, edem Quincke, febră, reacţii anafilactoide).

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI TETRACICLINELOR

Preparatul	*Absorbția la administrarea orală (%)*	*Cuplarea cu proteinele plasmatice (%)*	*$T_{0,5}$*		*Căile de eliminare (primare/ secundare, (%) – eliminare sub formă neschimbată)*	*Influența alimentelor asupra absorbției*
			în normă (ore)	*în anurie (ore)*		
Demeclociclina	66	91	10-17	40-60	prin rinichi/cu bila (42%)	diminuare
Oxitetraciclina	58	35	6-10	47-66	prin rinichi/cu bila (70%)	diminuare
Tetraciclina	75-77	65	6-11	57-108	prin rinichi/cu bila (60%)	diminuare
Doxiciclina	90-100	93	12-22	12-22	cu bila /prin rinichi (35%)	influențează nesemnificativ
Minociclina	90-100	76	11-23	11-23	cu bila /prin rinichi (5-10%)	influențează nesemnificativ

AMFENICOLII

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Preparatele	- cloramfenicol, cloramfenicol palmitat, cloramfenicol sodiu succinat, tiamfenicol,
Spectrul de acțiune	- bacterii aerobe gram-negative şi gram-pozitive, - bacterii anaerobe, - riketsii, - spirochete. **Sunt sensibili:** - Escherichia coli, - Klebsiella pneumoniae, - Proteus mirabilis, - Haemophilus influenzae, - Salmonella tiphy, - Salmonella paratiphy A, - Shigella, - Pseudomonas pseudomallei, - Brucella, - Staphylococcus aureus, -S.pyogenes, - S.viridans, - Streptococcus pneumoniae, - Neisseria meningitidis, - aproape toate bacteriile anaerobe (inclusiv Bacteroides fragillis), - Coxiella burnetii, - Richettsia. Față de H.influenzae, N.meningitidis şi Bacteroides cloramfenicolul poate avea acțiune bactericidă. **Sunt rezistente:** - Pseudomonas aeruginosa, - tulpinile indolpozitive de Proteus, - tulpinile de Acinetobacter, Enterobacter, Serratia marcescens, - stafilococii meticilinorezistenți şi Enterococcus faecalis.

1	2
Indicațiile	Actualmente, cloramfenicolul are indicații limitate datorită toxicității înalte şi a riscului de reacții adverse grave (deşi rare). Cloramfenicolul trebuie utilizat ca antibiotic de rezervă în tratamentul unor infecții grave, când preparatele antibacteriene mai puțin toxice sunt ineficiente sau contraindicate. Cloramfenicolul este preparatul de prima alegere în: - abcese cerebrale provocate de Bacteroides fragillis şi alte microorganisme sensibile; - tratamentul de urgență al febrei tifoide provocate de Salmonella tiphy (nu este avantajos la purtătorii de Salmonella tiphy); - meningite provocate de H. influenzae, Neisseria meningittidis, Str.pneumoniae; - abcese cerebrale (cu bacterii anaerobe); - laringotraheite (la copii), pneumonii (la adulți) cu H. influenzae; *Alte indicații:* - salmoneloza provocată de Salmonella paratyphi A; - febra Q provocată de Coxiella burnetii; - erlichioza provocată de Ehrlichia canis; - septicemii de origine abdominală (uneori în asociere cu amikacina); - tifosul exantematic, bruceloza (ca alternativă la tetracicline în cazurile când tetraciclinele sunt contraindicate).
Contraindi-cațiile	- nu este indicat în infecții cu germeni sensibili la alte chimioterapice; - nu se utilizează în tratamentul infecțiilor banale, infecțiilor respiratorii, gripei, faringitei; - în tratamentul purtătorilor de Salmonella tiphy; - în profilaxia maladiilor infecțioase; - nu se face tratament repetat cu cloramfenicol; - pe parcursul tratamentului se fac examene hematologice.
Reacțiile adverse	Principalele efecte adverse ale cloramfenicolului sunt de natură hematologică. **Acțiunea toxică asupra hematopoezei** poate avea manifestare dublă: a) deprimarea reversibilă a măduvei osoase cu anemie însoțită uneori de leucopenie şi trombocitopenie. În măduvă se constată o vacuolizare citoplasmatică şi oprirea maturizării precursorilor eritroizi şi mieloizi. Acțiunea deprimantă este dozodependentă, apare la concentrații plasmatice mai mari de 25 mcg/ml şi se datoreşte posibil inhibării sintezei proteinelor mitocondriale la nivelul celulelor hematopoietice; b) deprimarea hematopoiezei cu pancitopenie – anemie aplastică, leucopenie sau agranulocitoză, trombocitopenie. Se poate manifesta clinic prin hemoragii şi infecții. Fenomenele sunt independente de doză şi se pot dezvolta după un timp de la terminarea tratamentului. Patogenia este probabil idiosincrazică. Acest accident grav apare rar – un caz la 25.000-40.000 bolnavi tratați; c) anemie hemolitică - în prezența deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.. **Dereglări digestive** - la adulți, care administrează cloramfenicol în doza 1,5-2,5 g/zi, peste 2-5 zile de tratament, pot apărea grețuri, vomă, diaree; - peste 5-10 zile după începutul administrării pot apărea simptome de disbacterioză cu candidoza mucoaselor (în special a cavității bucale şi a vaginului); - rectocolita pseudomembranoasă survine foarte rar. **Dereglări neurologice** - la tratamentul îndelungat cu cloramfenicol pot fi complicații neuropsihice de ordin toxic ce se pot manifesta prin nevrită optică, polinevrite, mai rar – confuzie mintală, delir. La nou-născuți - **"sindromul cenuşiu"** - simptomele clinice ale "sindromului cenuşiu": vomă, anorexie, hipotermie, tahipnee, cianoză cu culoarea cenuşie a pielii, letargie; - pentru a preîntâmpina apariția acestui sindrom doza nictemerală nu trebuie să depăşească 50 mg/kg/zi; - acesta este cauzat de faptul că nou-născuții nu au bine format mecanismul de conjugare cu acidul glucuronic, necesar pentru detoxicarea cloramfenicolului; - riscul este mare în primele două luni, mai ales în primele 48 ore de viață.

1	2
Farmaco-cinetica	- se absoarbe repede şi complet din tubul digestiv, biodisponibilitatea - 75-90%; - Cmax după o doză de 500 mg se instalează peste 2-3 ore, constituind 8-15 mcg/ml; - cloramfenicolul palmitat este un ester insolubil, lipsit de gustul amar al cloramfenicolului, fiind avantajos la copii. În intestin se hidrolizează cu formarea de cloramfenicol liber, concentrația plasmatică maximă a căruia se instalează mai lent ca în cazul administrării preparatului – bază; - cloramfenicolul sodiu succinat este o formă hidrosolubilă pentru administrare parenterală (i/v, i/m, s/c). În organism, prin hidroliză eliberează cloramfenicolul liber, realizând concentrația plasmatică maximă a preparatului de 10-25 mcg/ml după 1-2 ore de la perfuzie. Biodisponibilitatea la administrarea intravenoasă este de 70%; - cloramfenicolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 50-60% la maturi şi 32% la nou-născuții prematur; - se distribuie larg cu o penetrare în țesuturi foarte bună din cauza liposolubilității mari; - trece uşor în lichidul cefalorahidian, unde atinge concentrații de 21-50% față de cele plasmatice când meningele nu sunt inflamate şi de 45-89% când sunt inflamate; - pătrunde bine în creier, concentrațiile fiind aici superioare celor plasmatice; - trece bariera placentară, realizând concentrații în sângele fătului de 30-80% față de concentrația plasmatică la mamă; - în majoritate se metabolizează în ficat prin glucuronoconjugare formând un metabolit inactiv; - se elimină prin rinichi, 5-35% sub formă neschimbată; - $T_{0,5}$ este în mediu 4 ore pentru adulți şi la copiii mai mari de o lună, 12 ore pentru nou-născuți de 2-4 săptămâni şi 24 ore în primele 2 săptămâni de viață. **Tiamfenicolul** - este un analog al cloramfenicolului, la care grupa NO_2 a fost înlocuită prin SO_2CH_3; - realizează concentrații superioare în urină şi în bilă; - riscul anemiei aplastice grave la administrarea preparatului este mai mic.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI CLORAMFENICOLULUI

Preparatul	*Absorbția la adm. orală (%)*	*Cuplarea cu proteinele plasmatice (%)*	*Biotransformarea*	*Eliminarea renală (sub formă neschimbată,%)*	*T½ (ore)*
Cloramfenicol	se absoarbe complet şi repede, biodisponibilita-tea– 80%	50-60%	în ficat se glucuronizează 90%, cloramfenicol palmitat se hidrolizează în cloramfenicol în tubul digestiv, cloramfenicol Na succinat se hidrolizează în cloramfenicol în plasmă.	5-10% /24 ore	1,5-3,5 ore

ANSAMICINELE

Parametrii	*Caracterizarea*
1	**2**
Spectrul de acțiune	- au spectru larg de acțiune; - sunt preparate de prima linie în tratamentul tuberculozei. **Spectrul antibacterian include:** - Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri, - coci gram-pozitivi – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi, - coci gram-negativi – meningococi, gonococi, - Brucella spp., - Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, - Bacili gram pozitiv : Clostridium spp., Bacillus anthracis. - Mai puţin sensibile sunt unele bacterii gram-negative. În condiții de monoterapie, la rifamicine, repede se selectează tulpinile rezistente. Din aceste considerente au indicații de administrare restrânse.
Indicațiile	– tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase); – lepră (în asociere cu dapsona); – infecții stafilococice (endocardită, osteomielită, artrita septică) în asociere cu alte antibiotice; – bruceloză (în asociere cu doxiciclina); – pneumonie cu Legionella (în asociere cu macrolide); – pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor N. meningitidis).
Contraindicațiile şi precauțiile	**Ansamicinele sunt contraindicate în caz de:** - hipersensibilitate la preparat; - insuficiență hepatică, hepatită infecțioasă în antecedente; - insuficiență renală; - sarcină; - perioada de lactație. **Precauțiile.** – Pe fondalul tratamentului cu rifampicină sputa, lacrimile, urina, masele fecale pot căpăta culoare roşie, lentilele de contact se pot de asemenea colora. – Pentru a preîntîmpina apariția tulpinilor rezistente de stafilococi, rifampicina se asociază cu alte chimioterapice antibacteriene (ciprofloxacină, cotrimoxazol etc.)
Farmacocinetica	**Rifampicina** - se absoarbe aproape complet din tubul digestiv; - administrarea concomitentă cu alimentele diminuează absorbția; - la administrarea internă a dozei de 600 mg, concentrația maximă (10 mg/l) se instalează peste 2-3 ore; - la administrare i/v, concentrația terapeutică se menține 8-12 ore; - se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 84-91%; - realizează niveluri mai mari ca cele plasmatice în ficat, rinichi, plămîni; - realizează concentrații terapeutice în oase, exudatul pleural, ascitic, spută; - în lichidul cefalorahidian trece puțin, însă la bolnavii cu meningită realizează concentrații eficiente; - trece bariera placentară şi în laptele matern; - se metabolizează în ficat; - se elimină cu bila, parţial se reabsoarbe din intestin cu includere în ciclul enterohepatic; - se elimină şi cu urina în proporție de 15-30%, circa 7% sub formă neschimbată; - T **½** la administrarea dozei de 300 mg, intern este de 2,5 ore, a dozei de 600 mg – 3-4 ore, a dozei de 900 mg – 5 ore; - pe parcursul tratamentului T **½** scade la 2 ore datorită inducției enzimatice.

1	2
Farmacocinetica	**Rifabutina** - se absoarbe bine din intestin; - realizează nivelul maximal în plasmă peste 2-3 ore; - se distribuie în țesuturi şi lichidele organismului; - metabolismul se face preponderent în ficat; - T **½** - 16-45 ore; - se elimină cu bila şi parțial prin rinichi.
Reacțiile adverse	La administrarea ansamicinelor, efectele adverse se pot manifesta prin: – afectarea toxică a ficatului cu creşterea transaminazelor, hiperbilirubinemie; – dereglări dispeptice – greţuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale; – reacţii alergice – urticarie, edem Quincke, artralgii, febră; – din partea SNC – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie; – din partea rinichilor – nefrită interstiţială; – reacţii imunoalergice – trombocitopenie, anemie hemolitică.

PARAMETRII FARMACOCINETICI AI RIFAMICINELOR

Preparatul	*Doza (mg)*	*Biodisponi-bilitatea (%)*	*Legarea cu proteinele plasmatice (%)*	*T ½ (ore)*	*Concentrația maximă (mg/ml)*	*Elimina-rea cu bila (%)*	*Elimina-rea cu urina (%)*
Rifampicina	900	95	90	5 – 6	16,3	60 – 65	15
Rifabutina	300	95 – 100	73 – 85	16-45	375	30	5

ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ IN VITRO (CMI 90 mg/l) A VANCOMICINEI ŞI TEICOPLANINEI FAȚĂ DE BACTERIILE GRAM POZITIVE

Microorganismele	**Vancomicina**	**Teicoplanina**
Staphylococcus aureus MS	2	0,5
Staphylococcus aureus MR	2	0,5
Staphylococcus spp. CN	1–4	0,25–32
Streptococcus viridans	1	0,25
Streptococcus pyogenes	1	0,12
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,125
Streptococcus agalactiae	0,5	0,125
Enterococcus faecalis	4	0.5
Enterococcus faecium	4	1
Listeria monocytogenes	0,5	0,25
Peptostreptococcus spp.	0,12–0,5	0,12–0,25
Corynebacterium jeikeium	0,5–2	0,5–1
Clostridium perfringens	0,12–0,5	0,03–0,12
Clostridium difficile	0,06–1	0,03–0,25
Notă: MS – tulpini meticilinsensibile; MR – tulpini meticilirezistente; CN – stafilococi coagulazonegativi (S. pidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus).		

GLICOPEPTIDELE

Parametrii	*Caracterizarea glicopeptidelor*
Spectrul de acţiune	**Vancomicina** - germenii gram+ (staf. penicilino- şi oxacilinorezistenţi, str. viridans, piogen, pneumococul, enterococul); - germenii anaerobi (peptostreptococi; - bac.gram+ (clostridii, bac. antrax, difteric); - actinomicetele; - listeriile; - Cl.dificile
Indicaţiile	- infecţiile provocate de S.aureus OSSA şi ORSA; - infecţiile stafilococice în alergie la β-lactamine; - infecţiile grave cu Enterococcus spp., B.cerreus, F. meningosepticum; - endocardita infecţioasă, provocată de str.bovis în alergie la β-lactamine; - endocardita infecţioasă, produsă de E. faecalis (în asociere cu gentamicina); - meningita provocată de Strp. pneumoniae, rezistentă la peniciline; Tratamentul empiric al infecţiilor grave de etiologie stafilococică presupusă: a) endocardita infecţioasă a valvei tricuspidale sau protezate (în asociere cu gentamicină); b) sepsis asociat cateterului; c) meningita posttraumatică sau postoperatorie (în asociere cu cefalosporinele gen. III sau fluorchinolonele); d) peritonita în dializa peritoneală; e) febra neutropenică (la insuficienţa terapiei iniţiale). - intern în colita pseudomembranoasă cu Cl.dificile; - profilaxia infecţiei plăgilor în intervenţii ortopedice şi cardiochirurgicale (în pericol de ORSA); - profilaxia endocarditei la pacienţii cu risc major.
Contraindi-caţiile şi precauţiile.	- sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate (documentată). - Riscul nefrotoxicităţii creşte în caz de: a) afecţiuni renale cronice, hipovolemie, insuficienţă cardiacă congestivă; b) în caz de asociere cu aminoglicozidele, amfotericina B, polimixinele, ciclosporina, furosemidul, acidul etacrinic. Pentru a minimaliza riscul acţiunii toxice asupra fătului sau nou-născutului, la femeile însărcinate sau care alaptează, glicopeptidele se prescriu numai după indicaţii vitale.
Rezistenţa	**Alterarea locului de acţiune.** - rezistenţa este mai frecventă la enterococi şi stafilococi; - mecanismul rezistenţei este cauzat de sinteza unui lanţ polipeptidic modificat; - sunt cunoscute trei fenotipuri de rezistenţă la vancomicină – VanA, VanB, VanC; - VanA se localizează pe plasmide şi determină o rezistenţă înaltă la vancomicină şi teicoplanină; - VanB se localizează pe cromozomi cu o rezistenţă variabilă la vancomicină, dar sensibilă la teicoplanină; - VanC determină o rezistenţă naturală mică la vancomicină; - stafilococii cu rezistenţă la vancomicină se caracterizează prin: îngroşarea peretelui celular; micşorarea activităţii autolitice, sinteza majorată a ţintelor de acţiune ale glicopeptidelor; - unii bacili gram pozitiv (Lactobacillus spp.) prezintă o rezistenţă naturală.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ALE ANTIBIOTICELOR GLICOPEPTIDICE

Preparatele	*Caracterizarea glicopeptidelor*
Vancomicina	- mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al beta-lactamicelor – inhibă sinteza polimerilor peptidoglicanici şi a fosfolipidelor din structura peretelui celular. De asemenea poate să acționeze prin împiedicarea sintezei acidului ribonucleic. Este activă şi față de protoplaşti, cărora le alterează membrana citoplasmatică; - penetrează în lichidul pleural, pericardic, peritonial, şi sinovial; - se administreaza intravenos, intramuscular (dureros); - per oral se absoarbe puțin din intestin, eliminându-se în majoritate prin scaun; - se elimină 90% sub formă neschimbată prin urină la administrarea intravenoasă; - durata acțiunii 8 -10 ore; - este remediu de elecție în : a) infecții cu stafilococi rezistenți la alte remedii; b) colita pseudomembranoasă cauzată de Clostridium dificile (produsă de clindamicină, unele cefalosporine etc.) <u>Reacțiile adverse:</u> a) tromboflebite (flebite locale); b) reacții alergice (eritematoase şi urticariene, febră, frison, şoc anafilactic); c) oto- şi nefrotoxicitate; d) leucopenie, eozinofilie.
Ristomicina	- concentrații terapeutice se disting în: rinichi, splină, plămâni şi mai puțin în alte țesuturi; - se administrează i/v, i/m şi s/c (are acțiune iritantă); - se elimină 80% prin rinichi. <u>Reacții adverse:</u> a) tromboflebite; b) reacții alergice (erupții, febră); c) leucopenie, neutropenie (agranulocitoză), anemie, trombocitopenie, eozinofilie; d) rar oto- şi nefrotoxicitate.
Bacitracina	- acțiunea bactericidă se datoreşte împiedicării formării peretelui bacterian prin inbibarea procesului de regenerare a fosfolipidelor membranare, la nivelul căreia se formează precursorul peptidoglicanului din structura peretelui; - se aplică numai local din cauza toxicității înalte, sub formă de unguente oftalmice, unguente, pulbere sau soluții în dermatologie; - deseori se asociază cu neomicina şi/sau cu polimixina; - poate fi utilă în conjunctivite, ulcere corneene, piodermite, exeme infectate cu germeni sensibili; - poate provoca nefrotoxicitate marcată la administrarea sistemică, rareori reacții alergice.

POLIMIXINELE
antibiotice cu structură polipeptidică, active faţă de bacilii gram negativ

Parametrii	*Caracterizarea polimixinelor*
Spectrul de acţiune	**Sensibili:** - bacilii gram „-": E-coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Salmonella, Pasteurella, Bordetella, Pseudomonas **Rezistenţi (natural):** - proteus - serratia - cocii gram „–" - flora gram „+"
Indicaţiile	**Topic- polimixina M** - otita externă; - ulcere corneene şi alte infecţii oculare superficiale (îndeosebi, provocate de bac. piocianic); - profilaxia şi tratamentul infecţiilor pielii cu germeni sensibili; - înainte, în timpul şi după intervenţiile chirurgicale – reduce infectarea plăgii. **aerosol** - micşorează frecvenţa infecţiilor traheo-bronşice cu germeni gram-negativi la internare în secţiile de terapie intensivă (în primele zile); Intrarahidian - în meningita cu bac.piocianic; **oral:** - dispepsiile colibacilare la sugari şi copii; - dizenteria baciliară acută şi cronică. **Polimixina B** **Parenteral** –rezervată cazurilor grave cu bacilii gram-negativi sensibili (rezistenţi la aminoglicozide, fluorchinolone, cefalosporine, ureidopeniciline).
Contraindi-caţiile	- insuficienţa renală; - miastenia gravis; - la nou-născuţi. - asociera cu curarizante, aminoglicozide şi alte deprimante ale plăcii motorii;
Precauţiile	- toxicitatea polimixinelor este direct proporţională cu activitatea antimicrobiană, de aceea nu se permite majorarea dozelor mai mult decât cele recomandate; - chiar şi la dozele obişnuite, raportate la greutatea corporală, este posibilă supradozarea, de aceea este mai exactă dozarea raportată la suprafaţa corporală; - polimixinele se indică numai în infecţii grave, în lipsa efectului altor chimioterapice mai puţin toxice; - în caz de apariţie a simptomelor de nefrotoxicitate se controlează funcţia rinichilor în fiecare 3 zile şi se monitorizează concentraţia sanguină a polimixinelor până la 2mg/l.
Reacţiile adverse	Sunt antibiotice foarte toxice mai ales la utilizarea sistemică. - **nefrotoxicitate** - proteinurie, cilindrurie şi hematurie, apoi (cu mărirea dozei) scade filtrarea glomerulară şi creşte azotemia. Afecţiunile rinichiului pot fi grave, dacă tratamentul este de lungă durată, dar, de obicei, reversibile. Toxicitatea creşte la asocierea aminoglicozidelor, cefalosporinelor. Au fost remarcate hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie (la doze mari). - **neurotoxicitate** - parestezii periorale, vertij, tulburări de vedere, instabilitate vasomotorie, stare confuzivă; - paralizia musculaturii striate cu oprirea respiraţiei datorită blocării plăcii terminale motorii, de obicei la doze mari şi este favorizată de insuficienţa renală; - acţiune iritantă locală, reacţii meningiale la introducerea intrarahidiană; - rar reacţii alergice.
Farmacoci-netica	- nu se absoarbe din tubul digestiv şi la aplicarea pe mucoase; - topic se foloseşte sub formă de soluţii, unguente (1000000 UA în 100 g) ; - multe preparate locale asociază polimixină, bacitracină, neomicină, glucocorticoizi; - i/m câte 15000-25000 UA/kg la interval de 8 ore; - perfuzii i/v la interval de 12 ore; - se distribuie în ţesuturi; - se elimină lent predominant prin rinichi.
Rezistenţa	- se dezvolta rareori şi este cauzată de incapacitatea antibioticelor de a pătrunde prin membrana exterioară pentru a ajunge la membrana citoplasmatică.

FUZIDINA

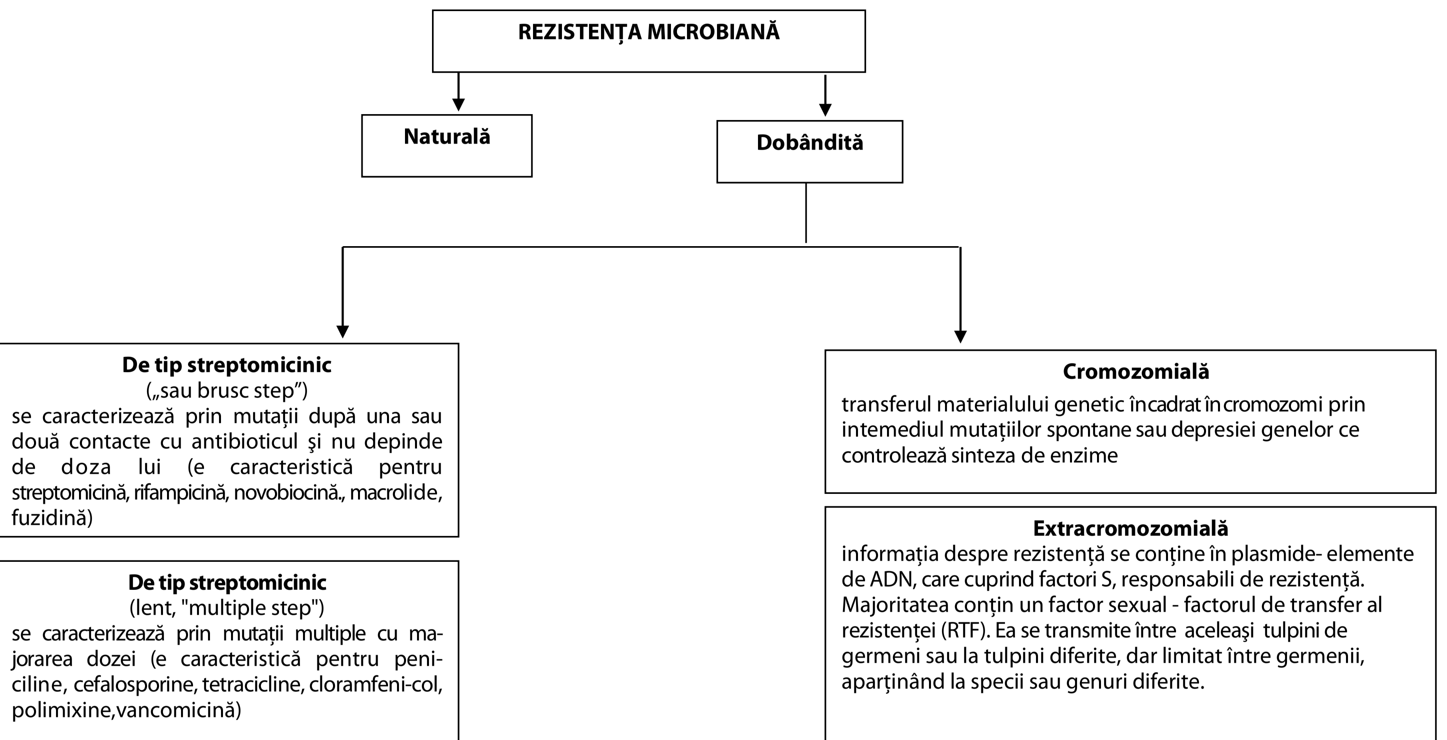
Parametrii	*Caracterizarea fuzidinei*
Spectrul de acțiune	- bacterii gram-pozitive: streptococi, stafilococi inclusiv rezistenți la oxacilină/meticilină; - corinebacterii; - bacterii gram-pozitive anaerobe – clostridii (inclusiv C.dificile), peptococi, peptostreptococi; - bacterii gram-negative – Neisseria spp., Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, unele tulpini de Legionela. Rezistenţa microbiană către acidul fuzidinic se dezvoltă lent şi se întâlneşte rar. În diferite țări au fost înregistrate printre tulpinele de stafilococi doar 1-6% tulpini rezistente.
Indicațiile	– procese inflamatoare şi purulente cu diversă localizare, provocate de agenți microbieni gram-pozitivi, în special stafilococi, streptococi; – osteomielită (acută şi cronică), artrite septice, infectarea protezelor şi remediilor de osteosinteză; – septicemie stafilococică; – infecții ale pielii şi țesuturilor moi; – colită pseudomembranoasă şi diaree asociată cu Clostridium dificile; – topic, sub formă de unguent (în asociere cu glucocorticoizi) în dermatoze infectate.
Contraindicațiile şi precauțiile	Fuzidina este contraindicată în caz de: - hipersensibilitate la preparat; - afecțiuni obliterante vasculare (i/v). Administrarea i/m sau s/c nu se admite din cauza riscului necrozei țesuturilor. Nu se recomandă administrarea fuzidinei în: - hepatite acute, insuficiență hepatică cronică gravă; - trimestrul III al sarcinii şi perioada alaptării (riscul icterului la nou-născuți).
Reacțiile adverse	- incidența reacțiilor adverse la fuzidină este de 10-20%; - mai frecvent sunt din partea tubului digestiv şi au intensitate uşoară sau medie – grețuri, vome, dureri abdominale, diaree, creşterea tranzitorie a transaminazelor, stază biliară, icter; - pot fi reacții alergice, eozinofilie, rar-trombocitopenie; - la administrarea i/v. pot fi flebite, tromboflebite (pentru preîntâmpinarea lor, preparatul se diluează preliminar în soluție cu pH-7,5, infuzia se face lent, timp de 2-4 ore, într-o venă de calibru mare).
Farmacocinetica	- acidul fuzidinic se absoarbe bine şi repede din tubul digestiv; - biodisponibilitatea sării de sodiu a acidului fuzidinic – 90%; - administrarea concomitent cu alimentele – încetineşte absorbția, dar nu influențează biodisponibilitatea; - Cmax după administrarea internă a 500 mg de fuzidină se constată peste 2-4 ore şi constituie la adulți – 26 mg/l, la administrare i/v. – 35,8 mg/l; - se leagă cu proteinele plasmatice în proporție de peste 90%; - se distribuie în unele țesuturi şi lipide din organism; - în oase, plămâni, miocard, lichidul sinovial, țesutul adipos subcutanat realizează concentrații de 30-70% din cea plasmatică, iar în plăgile combustionale cumulează în concentrații mai mari ca cele plasmatice; - în meningite trece bariera hematoencefalică, la fel placentară şi în laptele matern; - se metabolizează în ficat, formând metaboliți activi; - se elimină cu bila;. - doar 2% se elimină sub formă neschimbată cu scaunul şi <0,5% cu urina; - dereglarea funcției ficatului şi staza biliară diminuează eliminarea fuzidinei; - T ½ - 9-14 ore;

REZISTENȚA MICROBIANĂ

Mecanismele de apariție a rezistenței bacteriene				
1. Microorganismele produc enzime care inactivează antibioticul. Exemple: sinteza enzimelor ce inactivează antibioticele (beta-lactamazele inactivează penicilinele şi cefalosporinele; acetilazele, adenilazele, fosfo-rilazele – aminoglicozidele;	2. Microorganismele modifică permeabilitatea pentru chimioterapice. Exemple: glicopeptidele;	3. La microorganisme se produce modificarea structurală a țintei pentru antibiotic.	4. La microorganisme se formează căi metabolice modificate ce le permite a evita reacțiile inhibate de antibiotic.	5. Microorganismele produc enzima modificată capabilă să îndeplinească funcția metabolică proprie, care este puțin afectată de antibiotic.
Rezistența microbiană poate fi de origine genetică şi non-genetică. Rezistența microbiană de origine genetică poate fi cromozomială şi extracromozomială. Rezistența cromozomială este condiționată de mutații spontane a locusului cromozomial ce controlează sensibilitatea la antibiotice. Rezistența extracromozomială este condiționată de plasmide – nişte elemente genetice extracromozomiale, constituite din molecule de ADN. Ele pot include gene de rezistență față de anumite antibiotice. Exemplu: Plasmidele ce determină rezistența la peniciline şi cefalosporine conțin gene codificatoare a beta-lactamazelor. Rezistența non-genetică poate fi cauzată de perioada când lipseşte activitatea metabolică la microorganisme. Exemplu: Microorganismele persistente care nu se multiplică şi sunt rezistente la tratamentul cu chimioterapice (micobacteria TBC etc).				

REZISTENȚA MICROBIANĂ

Mecanismele genetice de transmisie	***Mecanismele biochimice de transmisie***	***Căile de combatere a rezistenței***
-Conjugarea - proces sexual de transmitere a materialului genetic la contactul direct prin intermediul punților plasmatice. Rezistența apare repede şi poate fi chiar polirezistență: - transformarea - procesul de transmitere a materialului, ce conține ADN de la celulele lezate de recipienți. In acest caz pot fi transmise molecule întregi de ADN sau fragmente; - traducerea - transmisia materialului genetic, ce determină rezistența, (fragmente mici ale genomului) prin intermediul bacteriofagilor.	- sinteza enzimelor ce inactivează antibioticele (beta-lactamazele inactivează penicilinele şi cefalosporinele; acetilazele, adenilazele, fosforilazele – aminoglicozidele; - modificarea permeabilității şi transportului membranar şi ca rezultat antibioticul nu ajunge la locul de acțiune; - formarea de aşa numiți antimetaboliți ce micşorează efectul antibioticului; - dereglarea proceselor metabolice cu alterarea locului acțiunii antibioticelor.	- sinteza şi utilizarea de antibiotice noi rezistente la enzime (peniciline şi cefalosporine de gen. III si IV, aminoglicozide semisintetice); - sinteza de substanțe care inactivează enzimele microbiene, relevând efectul antibioticului (acidul clavulanic, sulbactamul etc.); - utilizarea de doze majore; - excluderea antibioticelor din administrare pentru o anumită perioadă de timp (6-12 luni); - interzicerea administrării locale neargumentate a antibioticelor.


REZISTENȚA MICROBIANĂ
Naturală
Dobândită
De tip streptomicinic
(„sau brusc step”)
se caracterizează prin mutații după una sau două contacte cu antibioticul şi nu depinde de doza lui (e caracteristică pentru streptomicină, rifampicină, novobiocină., macrolide, fuzidină)
De tip streptomicinic
(lent, "multiple step")
se caracterizează prin mutaţii multiple cu ma-jorarea dozei (e caracteristică pentru peni-ciline, cefalosporine, tetracicline, cloramfeni-col, polimixine,vancomicină)
Cromozomială
transferul materialului genetic încadrat în cromozomi prin intemediul mutațiilor spontane sau depresiei genelor ce controlează sinteza de enzime
Extracromozomială
informația despre rezistență se conține în plasmide- elemente de ADN, care cuprind factori S, responsabili de rezistență. Majoritatea conţin un factor sexual - factorul de transfer al rezistenţei (RTF). Ea se transmite între aceleaşi tulpini de germeni sau la tulpini diferite, dar limitat între germenii, aparținând la specii sau genuri diferite.

REACŢIILE ADVERSE ALE ANTIBIOTICELOR

Antibioticele	***Reacţii adverse***
1	**2**
Penicilinele	Reacţii alergice (în mai puţin de 1% cazuri, la persoanele cu reacţii alergice la peniciline în antecedente, incidenţa – 10-15%) se pot manifesta prin: urticarie, eritem cutanat. Rar: erupţii purpurice, erupţii buloase, reacţii de tip boala serului, edem angioneurotic, reacţii pulmonare infiltrative cu eozinofilie, nefrită interstiţială, tumefiere articulară. Şocul anafilactic are o frecvenţă de 0,02%. Alte efecte nedorite, care se întâlnesc rar: acţiune iritantă asupra SNC (la doze mari), acţiune iritantă locală (dureri, tromboflebite), dereglări dispeptice la administrarea orală a preparatelor cu spectru lărgit.
Cefalosporinele	Reacţii alergice (incidenţa – 1-4%): erupţii cutanate însoţite de prurit, hiperemie, edem, sindromul Stevens-Johnson (vezicule, descuamarea epiteliului). Sunt posibile şi reacţii alergice încrucişate cu penicilinele. Alte reacţii adverse se întâlnesc rar: reacţii de tip boala serului, anemie hemolitică autoimună, acţiune nefrotoxică (cefaloridina), hipoprotrombinemie (cefamandol, cefoperazonă, cefotetan, latamoxef), stază biliară (ceftriaxona).
Monobactamii	Se întâlnesc până la 7% din cazuri. Pot fi fenomene dispeptice (greţuri, vomă, diaree), creşterea tranzitorie a transaminazelor, icter, erupţii cutanate, acţiune iritantă locală (flebite la adm. i/v, dureri la adm. i/m).
Carbapenemii	Cele mai frecvente efecte adverse: greţuri, vomă, creşterea enzimelor hepatice, diaree, erupţii cutanate (incidenţa 1-1,5%). Reacţiile alergice pot fi încrucişate cu penicilinele. În insuficienţă renală, dozele mari pot provoca convulsii.
Aminoglicozi-dele	Principalele efecte adverse sunt cauzate de ototoxicitatea şi nefrotoxicitatea acestor preparate. Ototoxicitatea se poate manifesta prin leziuni cohleare şi vestibulare (incidenţa 1-3%). Leziunile cohleare se pot manifesta prin: senzaţia de înfundare a urechilor, diminuarea percepţiei sunetelor de frecvenţă înaltă, surditate. Leziunile vestibulare se pot manifesta prin: cefalee, greţuri, vomă, nistagm, tulburări de echilibru cu instalarea ulterioară a unei labirintite cronice având drept simptom major-ataxia. Acţiunea nefrotoxică se poate manifesta prin: micşorarea capacităţii de concentrare a urinei, proteinurie, cilindrurie cu creşterea în continuare a creatininei, ureei (incidenţa fenomenelor nefrotoxice 1-4%). La administrarea rapidă i/v, intracavitară, în doze mari poate apărea bloc neuromuscular cu deprimarea respiraţiei.
Macrolidele	Mai frecvent pot provoca fenomene de iritaţie digestivă cu dereglări dispeptice: discomfort epigastric, greţuri, vomă, diaree, meteorism, anorexie. Rareori pot fi reacţii alergice cu erupţii cutanate, edem Quinke, artralgii. Au fost semnalate cazuri de acţiune hepatotoxică cu hepatită colestatică şi creşterea enzimelor hepatice la administrarea eritromicinei şi colită provocată de Clostridium dificile la administrarea diritromicinei.
Lincosamidele	Lincomicina, administrată oral, la 10-20% din pacienţi poate provoca dereglări dispeptice – dureri abdominale, greţuri, vomă, diaree. O altă complicaţie mai puţin frecventă, dar gravă este colita pseudomembranoasă. Este posibilă sensibilizarea organismului cu apariţia erupţiilor cutanate însoţite de eritem, prurit. Rar: neutropenie, trombocitopenie. Clindamicina provoacă frecvent diaree banală (10-20%), erupţii cutanate (10%). Alte reacţii adverse apar rar: glosită, stomatită, vaginită, leucopenie, trombocitopenie, afectare hepatică.

1	2
Tetraciclinele	Se întâlnesc frecvent (incidenţa 7-30%), predomină fenomenele toxice. Pot fi: a) din partea tubului digestiv: fenomene de iritaţie gastrică şi intestinală – greţuri, vomă, diaree, dureri epigastrice. Preparatele din I generaţie pot cauza disbacterioză intestinală; b) acţiune hepatotoxică: dozele mari, administrate parenteral pot fi cauză de infiltraţie grasă a ficatului. Au fost semnalate cazuri de dezvoltare a necrozei hepatice la dozele nictemerale de 4 g şi mai mult administrate i/v; c) acţiune nefrotoxică: tetraciclinele pot provoca uneori tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie, aminoacidurie, glucozurie, acidoză, greţuri şi vomă. La bolnavii cu insuficienţă renală tetraciclinele (cu excepţia doxiciclinei) acumulându-se pot provoca fenomene toxice, inclusiv afectarea toxică a rinichilor; d) oasele şi dinţii: se pot depune în oase sub formă de chelaţi cu ortofosfatul de calciu. Depunerea în oase poate provoca inhibarea creşterii copiilor, depunerea în dinţi poate provoca colorarea în brun a dinţilor; e) fenomene de fotosensibilizare la razele solare ultraviolete (în special la adm. demeclociclinei); f) dereglări vestibulare la adm. minociclinei: ameţeli, greţuri, vomă; g) acţiune toxică locală asupra ţesuturilor: la adm. i/v – tromboze venoase, la adm. i/m – acţiune iritantă locală cu dureri.
Cloramfenicolul	Principalele efecte adverse sunt de natură hematologică: a) deprimarea reversibilă a măduvei osoase cu anemie, leucopenie, trombocitopenie (acţiunea deprimantă este dozodependentă şi apare la concentraţii serice mai mari de 25 μg/ml, b) deprimarea hematopoiezei cu pancitopenie – anemie aplastică, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, ce se pot manifesta clinic prin hemoragii şi infecţii. Fenomenele sunt independente de doză, patogenia fiind probabil idiosincrazică. Alte fenomene nedorite care apar rar pot fi tulburări gastrointestinale cu greţuri, vomă, diaree, disbacterioză. La administrarea îndelungată pot fi complicaţii neuropsihice de ordin toxic: nevrită optică, polinevrită, mai rar-confuzie mintală, delir.

IMPORTANŢA TOXICITĂŢII PENTRU DOZAREA ANTIBIOTICELOR

Diapazonul dozelor	Antibioticele	Posibilitatea majorării dozelor
mare	penicilinele (cu excepţia carboxi- si ureidopenicilinelor);	5-10 (chiar 20 ori)
mediu	carboxipenicilinele, ureidopenicilinele, cefalosporinele, macrolidele, monobactamii, carbapenemele;	3-4ori
mic	aminoglicozidele, polimixinele, cloramfenicolul, tetraciclinele, lincosamidele, ansamicinele, glicopeptidele, polienele.	1,5 ori

SUBDIVIZAREA ANTIBIOTICELOR DUPĂ CAPACITATEA DE PENETRARE INTRACELULARĂ (INTRACELULAR/EXTRACELULAR)

Capacitatea de penetrare	Grupele de chimioterapice
foarte bine (I/E > 10)	- macrolidele, clindamicina;
bine (I/E – 2-10)	- fluorchinolonele, cloramfenicolul, tetraciclinele, lincomicina, ansamicinele (rifampicina), co-trimoxazolul;
moderat (I/E – 0,8-1,5)	- izoniazida, metronidazolul;
slab (I/E < 0,8)	- penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele.

FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR (probleme generale)

BIODISPONIBILITATEA ANTIBIOTICELOR

Biodiponsibilitatea	*Preparatele*
I. Chimioterapicele cu biodiponsibilitatea de peste 60%:	Dicloxacina, flucloxacilina, amoxicilina, cefalexina, cefadroxilul, cefradina, tetraciclina, doxiciclina, metaciclina,, minociclina, cloramfenicolul, josamicina, midecamicina, clindamicina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, enoxacina, fleroxacina. Majoritatea din acestea au o biodisponsibilitate peste 80% ce permite de a realiza o concentraţie eficace la administrarea internă. De aceea, de la bun început se poate recurge la aceste preparate sau se trece la ele cât mai devreme posibil. În acest caz se minimalizează reacţiile adverse din partea tubului digestiv, precum şi are importanţă efectul economic pozitiv.
II. Chimioterapicele cu biodisponsibilitatea de 30-60%:	Fenoximetilpenicilina, oxacilina, cloxacilina, ampicilina, carfecilina, carindacilina, cefuroxim axetil, cefaclorul, cefamandolul, nafcilina, eritromicina, claritromicina, azitromicina, lincomicina, norfloxacina. La aceste preparate se poate recurge în cazul când agentul patogen este foarte sensibil la antibiotic, în formele uşoare ale maladiei şi dacă focarul este uşor accesibil. Aceste medicamente nu crează concentraţii mari în ţesuturi şi lichide.
III. Chimioterapicele cu biodiponsibilitatea pînă la 30%:	Benzilpenicilina, carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, meticilinamul, temocilina, cefalotina, cefaloridina, cefazolina, cefoxitina, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, imipenem, meropenem, aztreonam, gentamicina, sisomicina, tobramicina, netilmicina, streptomicina, neomicina, kanamicina, vancomicina, ristomicina, polimixina M sulfat, colistina, bacitracina. Preparatele din acest grup nu sunt eficiente în administrarea internă în caz de necesitate a efectului sistemic. Utilizarea internă poate fi binevenită pentru obţinerea unui efect local asupra infecţiei tubului digestiv.

Factorii ce pot influenţa biodisponibilitatea

1) respectarea regimului de administrare în dependenţă de mese:

a) majoritatea penicilinelor trebuie administrate pe stomacul gol (înainte de masă) cu excepţia amoxicilinei, care este indiferentă de ingerarea hranei;

b) unele cefalosporine (cefalexina, cefadroxil, cefuroxim axetil, cefixim) se recomandă de administrat în timpul mesei, în timp ce altele (cefradina, cefaclor) – indiferent de masă;

c) eritromicina, azitromicina trebuie administrate înainte de masă, în timp ce diritromicina cu alimentele care îi cresc biodisponibilitatea, iar claritromicina – indiferent de mese;

2) preparatele medicamentoase utilizate concomitent;

3) caracterul patologiei tubului digestiv;

4) forma medicamentoasă şi tehnologia pregătirii (bioechivalenţa).

CUPLAREA ANTIBIOTICELOR CU PROTEINELE PLASMATICE

Cuplarea cu proteinele	**Preparatele**
peste 80%	fenoximetilpenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, cefazolina, cefoperazona, ceftriaxona, cefotetanul, cefonicidul, clindamicina, lincomicina, roxitromicina, doxiciclina, minociclina.
între 40-80%	benzilpenicilina, carbenicilina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefamandolul, cefoxitina, cefuroximul, cefiximul, cefotaxima, moxolactamul, eritromicina, claritromicina.
sub 40%	ampicilina, amoxicilina, mezlocilina, azlocilina, piperacilina, cefalexina, cefadroxilul, cefaloridina, cefradina, cefaclorul, ceftazidima, ceftizoxima, cefepima, cefpiroma, azitromicina, diritromicina, spiramicina, fluorchinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina etc.)

Nu este stabilit cu certitudine importanţa cuplării cu proteinele pentru realizarea efectului antibacterian. E cunoscută ipoteza, că cu cât este mai mare fracţia liberă cu atât mai intens preparatul penetrează în ţesuturile şi lichidele organismului. Totodată, este importantă pentru măsura în care chimioterapicul este filtrat glomerular şi parţial pentru $T_{0,5}$.

VOLUMUL APARENT DE DISTRIBUȚIE (Vd)

Vd = 0,1 – 0,3 l/kg		Vd = 0,3 – 0,5 l/kg	Vd peste 0,5 l/kg
Amikacină (0,26)	Ceftazidimă (0,2)	Benzilpenicilină (0,35)	Eritromicină (0,77)
Amoxicilină (0,21)	Ceftriaxonă (0,14)	Oxacilină (0,33)	Azitromicină (3,1)
Ampicilină (0,28)	Flucloxacilină (0,17)	Cefaclor (0,35)	Cloramfenicol (0,94)
Azlocilină (0,22)	Gentamicină (0,28)	Cefuroxim (0,33)	Rifampicină (0,97)
Carbenicilină (0,16)	Imipenem (0,27)	Vancomicină (0,4)	Tetraciclină (1,5)
Cefadroxil (0,2)	Kanamicină (0,26)		Doxiciclină (0,75)
Cefalotină (0,3)	Mezlocilină (0,22)		Clindamicină (0,59)
Cefamandol (0,16)	Piperacilină (0,21)		
Cefoperazonă (0,2)	Streptomicină (0,25)		
Cefotaximă (0,24)	Ticarcilină (0,18)		
Cefotetan (0,15)	Tobramicină (0,3)		
Cefoxitină (0,3)			

Vd este determinat de:
a) proprietățile fizico-chimice ale antibioticelor (determină gradul de ionizare şi respectiv de penetrare prin membrane şi bariere);
b) condițiile patologice (caracterul şi localizarea procesului patologic → accesibilitatea chimioterapicului).
Vd reflectă aproximativ capacitatea de penetrare în diferite lichide, țesuturi şi posibilitatea influenței asupra agenților patogeni localizați interstițial sau intracelular (chlamidii, micoplasme, micobacterii etc.):
- la Vd egal cu 3-5 l (0,04-0,07 l/kg) – chimioterapicul se va afla în sânge;
- la Vd egal cu 10-14 l (0,1)-0,2 l/kg – antibioticul se distribuie şi în lichidul interstițial;
- la Vd de circa 42 l (0,6 l/kg) – preparatul se repartizează în întreaga apă din organism, inclusiv intracelular.

TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

$T_{1/2}$= 0,5 – 1,5 ore		$T_{1/2}$= 1,6 – 2 ore	$T_{1/2}$= 2,1 – 4,5 ore	$T_{1/2}$>4,5 ore
Ampicilina	Dicloxacilina	Amoxicilina	Temocilina	Ceftriaxona
Azlocilina	Fenoximetilpenicilina	Cefazolina	Cefotetan	Ceftibuten
Benzilpenicilina	Flucloxacilina	Cefotaxima	Latamoxef	Azitromicina
Carbenicilina	Imipenem	Cefuroxima	Cefoperazona	Doxiciclina
Cefalexina	Mecilinam	Ceftizoxima	Cefixima	Minociclina
Cefalotina	Mezlocilina	Ceftazidima	Cefotetan	Teicoplanina
Cefamandol	Nafcilina	Meropenem	Cefepima	Diritromicina
Cefoxitina	Oxacilina	Aztreonam	Cefpiroma	Clindamicina (2-7)
Cefradina	Ticarcilina	Eritromicina	Claritromicina	Vancomicina (5-6)
Cloxacilina		Josamicina	Streptomicina	Tetraciclina (10-11)
		Gentamicina	Kanamicina	Roxitromicina (8-15,5)
			Tobramicina	Metaciclina (14-15)
			Sisomicina	
			Amikacina	
			Cloramfenicol	

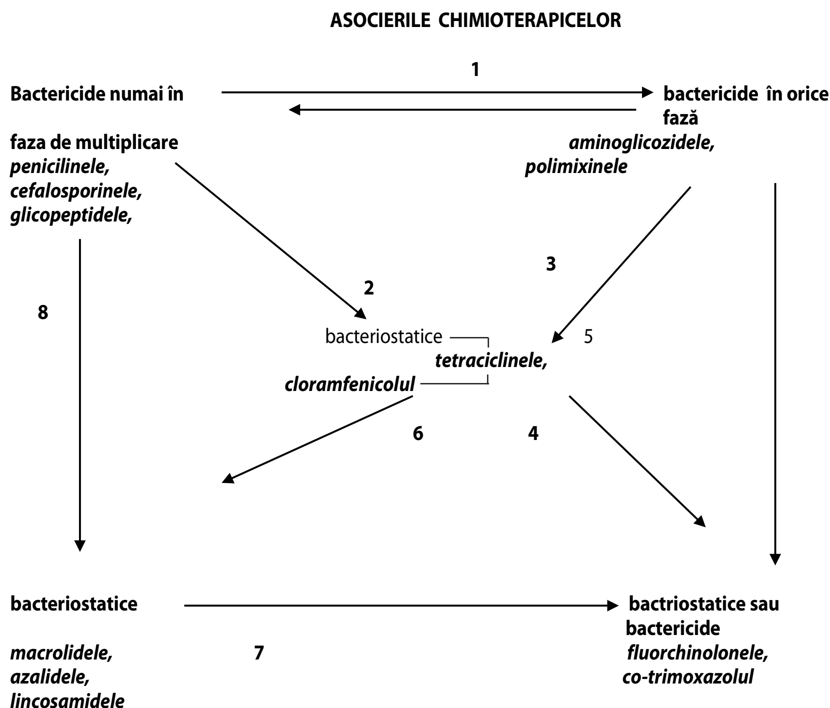
Preparatele din primul grup, de regulă, crează o concentrație eficientă pe parcursul a 4-6 ore în dependență de germenul patogen şi sensibilitatea acestuia la antibiotice, precum şi de gravitatea infecției. Astfel, aceste antibiotice cel mai frecvent vor fi indicate în 4 prize. În infecții grave sau germeni mai puțin sensibili, va fi necesară administrarea acestora la un interval de 4 ore.

Antibioticele din grupul 2, în infecțiile uşoare-moderate, pot fi administrate la interval de 8 ore (3 ori/zi), iar în cele grave sau cu germeni mai puțin sensibili de 4 ori pe zi.

Medicamentele din grupul 3, în infecțiile banale, pot fi administrate la 12 ore, iar în cele grave sau provocate de microbii problematici cu sensibilitate variabilă vor fi utilizate la 8 ore.

Preparatele din grupul 4 sunt eficace în infecțiile uşoare-moderate la administrarea o dată/zi, iar în situațiile mai grave la fiecare 12 ore.

ASOCIERILE CHIMIOTERAPICELOR



ASOCIERI SINERGICE - 1
ASOCIERI ADITIVE PERMISE – 3, 4, 5, 6, 7, 8 (pentru lărgirea spectrului de acțiune)
ASOCIERI ADITIVE PERMISE ÎN INTERIORUL grupei: bactericidelor numai în faza de multiplicare; bactericide sau bacteriostatice;
ASOCIERI ANTAGONISTE NERECOMANDABILE - 2
ASOCIERI INTERZISE:
- între antibioticele grupului cu acțiune bactericidă în orice fază;
- bacteriostatice (tetracicline, cloramfenicol) – acelaşi spectru, pericol de disbacterioze severe;
- bacteriostatice (macrolide, azalide, lincosamide) – acelaşi spectru şi mecanism de acțiune.

INDICAȚIILE PENTRU ASOCIEREA ANTIBIOTICELOR

Principiile de asociere ale antibioticelor

La asocierea antibioticelor e necesar de luat în considerație următoarele principii conceptuale:

1. **spectrul de acțiune al antibioticelor;**
2. **mecanismul de acțiune şi efectul antibioticelor;**
3. **reacțiile adverse posibile şi gradul de manifestare.**

PRINCIPIILE ANTIBIOTICOTERAPIEI

Principiile antibioticoterapiei	*Principiile de realizare*
I. ANTIBIOTICELE SUNT PRINCIPII ACTIVE SPECIFICE ETIOTROPE CARE TREBUIE UTILIZATE REIEŞIND DIN SENSIBILITATEA AGENȚILOR PATOGENI	1) Selectarea empirică sau conform antibioticogramei; 2) Diagnosticul şi tabloul clinic ce pot determina agenții patogeni presupuşi; 3) Vârsta pacientului şi anamnesticul vieții; 4) Situația epidemiologică; 5) Tratamentul precedent; 6) Proprietățile farmacodinamice ale antibioticului (spectrul de acțiune; mecanismul de acțiune şi efectul antibacterian; CMI)
II. ANTIBIOTICELE TREBUIE INDICATE ÎN DOZE ADECVATE (pentru o priză, 24 ore, cură) ŞI REGIM RESPECTIV (cu frecvență necesară) PENTRU A ASIGURA CONCENTRAȚII TERAPEUTICE MEDII ÎN ȚESUTURI ŞI LICHIDE PE TOT PARCURSUL TRATAMENTULUI.	1. Proprietățile farmacocinetice: a) absorbția şi biodisponibilitatea; b) cuplarea cu proteinele plasmatice; c) distribuția în lichide, organe şi țesuturi; d) metabolizarea în organism; e) eliminarea din organism. 2. Particularitățile individuale ale pacientului: a) vârsta; b) maladiile concomitente; c) complicațiile maladiei de bază. 3. Criteriile de eficacitate a antibioticoterapiei: a) dinamia simptomelor maladiei (febra, intoxicația, datele obiective); b) dinamia indicilor de laborator şi instrumentali (analiza sângelui, urinei, proteinograma, radiografia etc.); c) dinamia parametrilor bacteriologici şi imunologici (determinarea sensibilității florei, titrul anticorpilor specifici etc.).
III. SELECTAREA ANTIBIOTICULUI, DOZEI ŞI MODULUI DE UTILIZARE PENTRU A EVITA SAU REDUCE LA MINIM ACȚIUNEA NEGATIVĂ ASUPRA MACROORGANISMULUI.	a) cunoaşterea reacțiilor adverse caracteristice; b) măsurile de profilaxie şi tratament al RA; c) importanța maladiilor concomitente în manifestarea posibilă a RA; d) cunoaşterea potențialului toxic al chimioterapicelor şi posibilitatea de manevrare cu dozele. **REACȚIILE ADVERSE ALE CHIMIOTERAPICELOR** 1. Intoleranță la locul administrării (oral, i/m; i/v; intrarahidian; intraperitoneal etc.); 2. toxice (nefrotoxicitate; hepatotoxicitate; ototoxicitate; neurotoxicitate; medulotoxicitate etc.); 3. alergice (generale; cutaneo-mucoase; pulmonare; renale; hematologice; şoc anafilactic etc.); 4. biologice (dismicrobisme; suprainfecții); 5. bacteriologice (fenomenul Herkheimer; şoc endotoxic); 6. metabolice (dismetabolisme; hipo- şi avitaminoze); 7. embriotoxicitate, teratogenitate, fetotoxicitate; 8. la nou-născuşi şi la sugari; 9. intereferența imunității postinfecțioase (recăderi; reinfecții; cronicizare); 10. interferențe medicamentoase (cu solvenți; cu alte antibiotice, cu alte medicamente).

PARAMETRII CE EXPRIMĂ EFICACITATEA ANTIBIOTICELOR

Parametrii	*Caracterizarea parametrilor*
1	2
Concentraţia de antibiotice în ser şi respectiv în lichide şi ţesuturi.	- parametru farmacocinetic important, ce determină eficienţa antibioticelor; - pentru exprimarea acesteea se folosesc parametrii: a) concentraţia plasmatică maximă (Cmax), b) concentraţia eficace (exprimată prin timpul pe durata căreia aceasta se menţine), c) aria de sub curba concentraţiei (ASC sau AUC).
Activitatea bacteriologică poate fi exprimată prin:	- CMI – concentraţia minimă inhibitoare – cea mai mică concentraţie care împiedică dezvoltarea vizibilă a culturii după 18-24 ore de incubaţie; - CMI_{50} sau CMI_{90} – concentraţia minimă ce inhibă 50% sau 90% din tulpinile microorganismului; - CBI – concentraţia cea mai mică necesară sterilizării mediului sau care scade cu 99,9% numărul bacteriilor.
Acţiunea bacteriostatică	- un antibiotic se consideră bacteriostatic când el inhibă creşterea bacteriană, fără să producă liza bacteriană; - pentru cuantificarea efectului bacteriostatic se bazează pe parametrii: **1) Concentraţia minimă inhibitoare (CMI)** **2) Efectul postantibiotic (EPA)** – care corespunde inhibiţiei creşterii bacteriene după expunerea la concentraţii de antibiotic superioare CMI şi persistenţei acestei inhibiţii, atunci când antibioticul numai este prezent în mediu. În principal EPA este determinat de: - blocarea sintezei de proteine bacteriene; - timpul necesar pentru reînceperea acestui proces; - locul de acţiune a antibioticului la nivelul ţintei bacteriene; - rolul leucocitelor care completează acţiunea antibioticului prin fagocitoză (efect leucocitar postantibiotic). EPA este influenţat de: a) concentraţia antibioticului; b) durata de expunere a bacteriei la antibiotic; c) mărimea inoculului bacterian; d) natura cuplului antibiotic-bacterie. EPA este semnificativ pentru: aminoglicozide, fluorchinolone, parţial pentru macrolide, imipenem şi meropenem. EPA are valori diferite în dependenţă de floră. Astfel, EPA aminoglicozidelor constituie 2-7 ore pentru bacilii gram „-" şi 1-4 ore pentru cei gram„+".
Acţiunea bactericidă	- un antibiotic se consideră bactericid atunci când determină moartea bacteriilor asupra cărora acţionează. - acest fenomen poate fi apreciat prin: **1. Concentraţia minimă bactericidă (CMB),** **2. Cinetica bactericidă** care permite aprecierea activităţii bactericide în funcţie de doi factori esenţiali: a) *timpul de contact cu bacteria,* b) *efectul concentraţiei de antibiotic asupra distrucţiei bacteriilor* – după care se disting 2 tipuri de antibiotice: **I. Antibiotice dependente de concentraţie** – activitatea bactericidă este rapidă şi creşte proporţional concentraţiei de antibiotic – aminoglicozidele, polimixinele, fluorchinolonele, imipenemul; **II. Antibiotice dependente de timp –** activitatea bactericidă este lentă, determinată (observabilă) la o concentraţie prag, apoi mai puţin influenţată de creşterea concentraţiei, dar dependentă de expunerea la antibiotic – penicilinele, cefalosporinele, tetraciclinele, cloramfenicolul, polipeptidele.

1	2
Indicii de apreciere a eficacității antibioticelor	Eficacitatea antibioticoterapiei presupune integrarea proprietăților bacteriologice cu cele farmacocinetice, apreciată de un şir de indici ca: **1. Raportul aria de sub curba inhibitorie (ASCI) şi concentrația minimă inhibitoare(CMI) – ASCI/CMI –** este un parametru primar predictiv al succesului terapeutic, care permite: - compararea activității potențiale a unor antibiotice (de ex: beta-lactamine şi fluorchinolone); - prevenirea eşecului terapeutic; - ameliorarea vitezei de eradicare a bacteriilor; - prevenirea apariției de mutante rezistente. **2. Câtul inhibitor (QI) – Cmax./CMI** – în practică cu cât acest indice este mai mare cu atât eficacitatea antibioticului va fi mai importantă. Acest parametru nu ține cont de evoluția în timp a concentrațiilor de antibiotic. **3. Cinetica câtului inhibitor** – permite aprecierea activității potențiale a antibioticului in vivo, deoarece evidențiază evoluția în timp a raportului dintre concentrațiile serice şi CMI. **4. Indexul de intensitate (II)** – este un parametru derivat al câtului inhibitor. **II** = Cmed./CMI x timpul pentru concentrația de antibiotic depăşeşte CMI_{90} a unei bacterii. Acest indice este important mai ales pentru că induce un alt parametru – **perioada de timp pentru care concentrația de antibiotic rămâne superioară CMI**

ASPECTE ALE EFICIENȚEI DEPENDENTE DE TIMP ŞI DE CONCENTRAȚIE

BETA-LACTAMI-NELE	- au un efect dependent de timp; - în studiile experimentale cu bacilii gram-negativi s-a demonstrat importanța administrării frecvente, chiar prin perfuzie continuă, pentru creşterea eficienței terapeutice; - avantajul lor constă în menținerea cât mai mult posibil a concentrației antibioticului mai superioare decât CMI; - în cazul acestor antibiotice s-a evidențiat reluarea creşterii bacteriene imediat după ce concentrația serică scade sub CMI (în afară de imipenem). Într-un tratament cu beta-lactamine, obiectivul principal este: - de a menține în focarul infecțios concentrații superioare CMI cât mai mult timp posibil fie prin administrări repetate, fie prin perfuzie continuă; - ritmul repetării depinde de $T_{0,5}$ şi sensibilitatea germenului (respectiv şi de CMI).
AMINOGLI-COZIDELE	- activitatea este dependentă de concentrația acestor antibiotice; - Cmax. şi ASCI sunt parametri predictivi a eficienței clinice; - există o corelație bine stabilită între valoarea câtului inhibitor (QI) şi rata succesului clinic; - dacă QI e mai mic de 2 - succesul nu depăşeşte 55%, iar pentru QI peste 10 succesul atinge 90% în infecțiile cu germeni gram „-". Toate aceste aspecte constituie argumente în favoarea tratamentelor cu doze unitare crescute, administrate la intervale mai mari de timp. În ceea ce priveşte toxicitatea: - numeroase studii au arătat că aminoglicozidele sunt mai puțin toxice atunci când se administrează într-o singură doză zilnică. - penetrarea aminoglicozidelor în celulele tubulare sau în cele ale urechii interne este saturabilă la concentrații serice observate clinic, astfel încât o utilizare de doze forte, la intervale largi, este potențial mai puțin toxică. - Cmax. de aminoglicozid este un parametru de eficacitate, - Cmin. este un indicator al gradului de acumulare, şi deci, al riscului de toxicitate. - pentru aminoglicozide (cu o doză zilnică constantă) se recomandă să se spațieze administrările, trecând de la 3 la 2 şi uneori la o singură doză zilnică, pentru a diminua toxicitatea şi a creşte eficiența tratamentului în infecțiile cu bacili gram-negativi, la bolnavii imunocompetenți. - în unele cazuri (neutropenii, infecții severe cu bac. piocianic sau cu seratia, infecții cu coci gram „+") este necesar să se păstreze două administrări zilnice.

MICROFLORA ORGANELOR UROGENITALE LA OM

Prezența	*Microorganismele*	*Patogenitatea (provoacă maladie sau nu)*
De obicei prezente	Bacteroides spp.	pot fi patogene
	Clostridium spp.	pot fi patogene
	Enterobacteriaceae	pot fi patogene
	Staphylococcus spp.	pot fi patogene
	Streptococcus spp.	pot fi patogene
	Lactobacillus spp.	de regulă nu
Uneori prezente	Haemophilus ducreyi	patogen
	Human immunidefficienty virus	patogen
	Neisseria gonorrhoeae	patogen
	Treponema pallidum	patogen
	Trichomonas vaginalis	patogen
	Acinetobacter spp.	pot fi patogene
	Actinomyces spp.	pot fi patogene
	Adenoviruses	pot fi patogene (rar)
	Branhamella catarrhalis	pot fi patogene (rar)
	Candida spp.	pot fi patogene
	Chlamydia spp.	pot fi patogene
	Cytomegalovirus	pot fi patogene
	Enterococcus spp.	pot fi patogene
	Fusobacterium spp.	pot fi patogene
	Gardnerella vaginalis	pot fi patogene
	Hepatitis A,B viruses	pot fi patogene
	Mobiluncus spp.	pot fi patogene
	Moraxella spp.	pot fi patogene
	Micobacterium spp.	pot fi patogene
	Neisseria spp.	pot fi patogene
	Peptostreptococcus spp.	pot fi patogene
	Pseudomonas spp.	pot fi patogene
	Streptococcus spp.	pot fi patogene
	Torulopsis glabrata	pot fi patogene
	Corynebacterium spp.	de regulă nu
	Propionibacterium spp.	de regulă nu
	Ureaplasma urealyticum	de regulă nu
Rar întâlnite	Blastomyces dermatides	patogen
	Burgia malayi	patogen
	Callimmatobacterium granulomatis	patogen
	Dioctophyma renale	patogen
	Entamoeba hystolyticum	patogen
	Hystoplasma capsulatum	patogen
	Mumps virus	patogen
	Neisseria meningitidis	patogen
	Alcaligenes spp.	pot fi patogene
	Campylobacter spp.	pot fi patogene
	Cryptococcus spp.	pot fi patogene
	Flavabacterium spp.	pot fi patogene
	Leptospira interrogenea	pot fi patogene
	Molluscum contagiosum	pot fi patogene
	Aspergillus spp.	de regulă nu
	Bacillus spp.	de regulă nu
	Bifidobacterium spp.	de regulă nu
	Geotrichum candidum	de regulă nu

CLASIFICAREA AGENȚILOR INFECȚIILOR SEXUAL-TRANSMISIBILE

BACTERII	VIRUSURI
Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis Treponema pallidum Ureaplasma urealyticum Mycoplasma hominis Callimmatobacterium granulomatis Haemophillus ducrei Shigella spp. Campylobacter fetus Gardnerella vaginalis Streptococcus agalaticae	Herpes simplex virus Hepatitis A, B virus Cytomegalovirus Molluscum contagiosum virus Papilloma virus **PROTOZOARE** Trichomonas vaginalis Entamoeba hystolytica Giardia lamblia **ECTOPARAZIȚI** Phtiris pubis Sarcoptis scabiei

COMPONENȚA MICROFLOREI INTESTINALE NORMALE LA ADULȚI

Microorganismele	*Redistribuirea florei*
Bifidumbacterii - 10^8 – 10^{10} **Lactobacterii - 10^5 - 10^8** **E.coli (total) - 2-4 x 10^6 - 10^8 (E. coli tipică – 90-95%, atipică – 5-10%)** **Enterococcus - 10^5 - 10^6** **Proteus - 0 –10^3** **Klebsiella - 0 – 10^3** **Alte enterobacterii condiționat patogene - 0 -10^3** **Staphylococcus - 0 –10^3** **Clostridium - 10^4 -10^5** **Candida - 0 –10^3** **Alte tipuri de specii - 0 –10^3**	1) stomac – floră săracă tranzitorie, de tip oral, acidorezistentă (*streptococi viridans, lactobacterii, fungi*); 2) duoden - o floră mai bogată, la cea de tip oral se adaugă o cantitate moderată de tip „fecal" (*coci şi bac. gram „+" aerobi, în special enterococi, şi mici cantități de bac. gram „-", în special colibacili*); 3) jejunul – în condiții normale nu are floră rezidentară; 4) zona ileocecală – conține floră abundentă de tip „fecal" compusă din 50% bacterii aerobe (*predominant coliformi*) şi 50% floră anaerobă (*preponderent bacteroizi, inclusiv B. fragilis*); 5) colonul, sigmoidul, ampula rectală – cea mai mare densitate microbiană dintre care 95% anaerobă de tip „fecal" (*bacteroizi, bifidobacterii, clostridii, coci anaerobi, fuzobacterii etc.*) şi 5% bac.gram „-" aerobe, enterococi, lactobacili.

CRITERII DE SELECTARE A PREPARATULUI PENTRU ANTIBIOTICOPROFILAXIE

Criteriile	*Caracterizarea*
Spectrul de acțiune	Preparatul trebuie să includă cei mai frecvenți agenți ai infecțiilor postoperatorii, şi în primul rând stafilococii (provoacă circa 80% din complicațiile purulente postoperatorii), precum şi alți agenți endogeni, ce pot contamina plaga la dereglarea integrității organelor interne sau mucoaselor.
Doza	Pentru antibioticoprofilaxie sunt recomandate dozele terapeutice obişnuite.
Timpul administrării	Pentru majoritatea intervențiilor planice şi urgente e optimală administrarea antibioticelor în timpul anesteziei generale de inducție – cu 30-40 min înainte de operație (i/v) deoarece peste 0,5 ore concentrația din sânge şi țesuturi este identică.
Frecvența administrării	Este determinată de T0,5 al preparatelor. Doza repetată se administrează dacă durata intervenției este mai mare decât 2 T0,5. Utilizarea chimioterapicelor cu scop de profilaxie a infecției plăgilor după terminarea operației este neeficientă şi nerațională.
Calea de administrare	E preferabilă calea i/v de administrare a antibioticelor ce asigură concentrația optimă în ser în timpul intervenției.
Preparatele de elecție	Din punct de vedere al eficienței şi inofensivității cele mai binevenite pentru antibioticoprofilaxie în chirurgie sunt cefalosporinele de generația I-II şi aminopenicilinele combinate (amoxiclav, augmentin). Schemele de antibioticoprofilaxie sunt dependente de tipul intervenției şi agentul presupus. E necesar în aceste scheme de făcut rectificări reieşind din datele locale (din clinică) ale agenților infecțiilor de plagă şi sensibilitatea lor la antibiotice.

IMPORTANȚA PH-ULUI PENTRU ACTIVITATEA ANTIBIOTICELOR (SUNT ACTIVE**)**

La pH acid (5-6,5)	penicilinele, tetraciclinile, ansamicinele, polimixinele, nitrofuranele, nitroxolina, trimetoprimul, novobiocina;
La pH alcalin (7,5-8,5)	macrolidele şi azalidele, lincosamidele, aminoglicozidele, fluorchinolonele, sulfamidele;
Nu depinde de pH	cefalosporinele, cloramfenicolul, ristomicina, vancomicina.

PRINCIPIILE ANTIBIOTICOPROFILAXIEI ÎN CHIRURGIE

1. Contaminarea plăgii postoperatorii este practic inevitabilă chiar şi în cazul respectării stricte a asepticii şi antisepticii. Spre finele operației, în 80-90% cazuri plaga este contaminată cu diferită microfloră (*stafilococ auriu, stafilococi coagulazonegativi, enterococi, colibacili, piocianic, proteu mirabil, enterobacter, streptococi, candida, citrobacter etc.*);
2. La efectuarea antibioticoprofilaxiei nu trebuie de a tinde spre eradicarea completă a bacteriilor. E suficient să micşorăm numărul lor pentru a uşura lucrul sistemului imun şi a preîntâmpina dezvoltarea infecției purulente;
3. Concentrația eficientă a antibioticului în plagă trebuie obținută către începutul operației şi menținută până la finele ei;
4. Continuarea utilizării antibioticelor peste 24 ore după intervenție nu creşte eficiența antibioticoprofilaxiei;
5. Profilaxia cu antibiotice nu poate înlocui măsurile curente de aseptică şi antiseptică. Nu numai că nu previne infecțiile intraspitaliceşti, dar chiar le generează prin selectarea de germeni şi de mutante rezistente („de spital”);
6. Indicațiile pentru antibioticoprofilaxie depind de gradul de contaminare a plăgii: a) în cele „curate” nu este indicată; b) în cele „convențional-curate” sau „contaminate” se recomandă, dar nu totdeauna este obligatorie; c) în cele”septice” chiar dacă s-a efectuat antibioticoprofilaxia în perioada postoperatorie se efectuează antibioticoterapia în volum necesar.

REGIMURI DE ANTIBIOTICOPROFILAXIE ÎN INTERVENȚIILE CHIRURGICALE
(L. Straciunschi et al., 2002)

Intervenția	***Preparatul şi dozele***
Esofag, stomac, duoden, grupul de risc (obezitate, obstrucție esofagiană, aciditate, motilitate redusă).	Cefuroxim (1,5 g i/v); Amoxicilină/clavulanat (1,2 g i/v) Ampicilină/sulbactam (1,5 g i/v)
Căile biliare, grupul de risc (vârsta peste 70 ani, colecistită acută, icter mecanic, calculi ai ductului biliar comun, veziculă nefuncționabilă).	Cefuroxim (1,5 g i/v); Amoxicilină/clavulanat (1,2 g i/v) Ampicilină/sulbactam (1,5 g i/v)
Intestinul gros Intervenții planice Intervenții de urgență	Intern: canamicină (sau gentamicină)1g + eritromicină 1g (după dieta respectivă şi curățirea stomacului câte 1g la 13.00; 14.00 şi 23.00 cu o zi înainte de intervenție şi la 8.00 în ziua operației); Amoxicilină/clavulanat (1,2 g i/v) Ampicilină/sulbactam (1,5 g i/v) Gentamicină (0,08g i/v) + metronidazol (0,5g i/v); Amoxicilină/clavulanat (1,2 g i/v) Ampicilină/sulbactam (1,5 g i/v)
Apendectomia (fără perforație)	Amoxicilină/clavulanat (1,2 g i/v) Ampicilină/sulbactam (1,5 g i/v)

FRECVENȚA INFECȚIILOR CHIRURGICALE ÎN FUNCȚIE DE FELUL PROCEDURII CHIRURGICALE FĂRĂ PROFILAXIE CU ANTIBIOTICE

Tipul intervenției	*Modalitatea intervenției*	*Proporția intervențiilor*	*Proporția infecțiilor postoperat.*	*Indicații de profilaxie*
Aseptică	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar;	75%	1-5%	nu
Aseptică cu utilizarea de material plastic sau dispozitive	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar;	1-4%	1-5%	da
Aseptică-contaminată	Pătrundere inevitabilă în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar (apendectomie, histerectomie);	15%	8-15%	da
Contaminată	Traumatism acut, ruptură majoră de organe sterile, pierderi mari ale conținutului gastrointestinal, pătrundere în tractul urinar sau biliar infectat;	5%	15-20%	da
Septică	Plăgi traumatice vechi, cu țesut devitalizat, corpi străini, contaminare fecală.	5%	30-40%	tratament antibiotic anticipat

DOZELE PREPARATELOR ANTIMICROBIENE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR INTRAABDOMINALE LA ADULȚI

Preparatele	*Dozele în infecțiile medii*	*Dozele în infecțiile grave*	*Calea de administrare şi frecvența*
Ampicilină	2-4 g	6-8g	I/v, 4
Amoxicilină/clavulanat	3,6-4,8g	6,6-8,8g	I/v , 3-4
Ampicilină/sulbactam	6g	12g	I/v, 4
Ticarcilină/clavulanat	12,4g	18,6 g	I/v, 4-6
Piperacilină/tazobactam	7,5 g	13,5-18g	I/v, 3-4
Cefazolină	3-4g	6-8g	I/v,i/m, 2-3
Cefuroxim	2,25-4,5 g	9g	I/v,i/m, 3
Cefotaximă	3-4 g	6-8 g	I/v,i/m, 3-4
Ceftriaxonă	1 g	2-4 g	I/v,i/m, 1-2
Cefoperazonă	4-6 g	8-12 g	I/v,i/m, 2-3
Cefoperazonă/sulbactam	4 g	8 g	I/v,i/m, 2
Ceftazidimă	2-3 g	4-6 g	I/v,i/m, 2-3
Cefepimă	2 g	4 g	I/v,i/m, 2
Imipenem	1,5-2 g	3-4 g	I/v, 3-4
Meropenem	1,5 g	3-4 g	I/v,i/m, 3-4
Aztreonam	3-6 g	8-12 g	I/v,i/m, 3-4
Gentamicină, tobramicina	3-4 mg/kg	5 mg/kg	I/m,i/v, 1-2
Netilmicină	4-5 mg/kg	6 mg/kg	I/m, i/v, 1-2
Amikacină	15 mg/kg	15 mg/kg	I/v,i/m, 1-2
Lincomicină	1,2-1,8 g	1,8-2,4 g	I/v,i/m, 2-3
Clindamicină	1,8-2,4 g	2,7-3,6 g	I/v,i/m, 3-4
Vancomicină	1 g	2 g	I/v, 2-4
Teicoplanină	0,4 g	12 mg/kg	I/m,i/v, 1
Ciprofloxacină	0,2-0,4 g	0,4-0,8 g	I/v, 2
Ofloxacină	0,4 g	0,8 g	I/v, 2
Pefloxacina	0,8g	0,8 g	I/v,2
Metronidazol	1-1,5 g	2 g	I/v, 3-4
Linesolid	0,8 g	1,2 g	I/v, 2

Notă: ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, metronidazol, linezolid se pot administra apoi peroral.

SENSIBILITATEA MICROORGANISMELOR FAȚĂ DE CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE CU ELECȚIA PREPARATELOR

Agentul patogen	Chimioterapicele de elecție	Alternative
1	2	3
Cocii gram-pozitivi		
Streptococcus pyogenes	Benzilpenicilină, amoxicilină	Macrolide, cefalosporină gen.I, clindamicină, vancomicină
Streptococcus viridans	Benzilpenicilină +gentamicină	Ceftriaxonă, vancomicină
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	Ampicilină (+gentamicină în infecții grave)	Vancomicină (+ gentamicină în endocardite, fluorchinolone)
Streptococcus pneumoniae sensibil la benzilpenicilină	Benzilpenicilină, amoxicilină	Cefalosporină gen.I, trimetoprim-sulfametoxazol, macrolide, clindamicină, cloramfenicol
Streptococcus pneumoniae rezistent la benzilpenicilină	Ceftriaxonă sau cefotaximă, vancomicină (+ rifampicină în infecții grave)	Cloramfenicol, clindamicină
Staphylococcus aureus sensibil la meticilină	Oxacilină	Vancomicină, cefalosporină gen.I, clindamicină, eritromicină
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină	Vancomicină	Teicoplanină, ciprofloxacină sau trimetoprim-sulfametoxazol + rifampicină
Cocii gram-negativi		
Neisseria gonorhoeae sensibil la benzilpenicilină	Ampicilină, amoxicilină sau benzilpenicilină+probenicid	Ceftriaxonă sau cefiximă, doxiciclină, ciprofloxacină
Neisseria gonorhoeae rezistent la benzilpenicilină	Ceftriaxonă sau cefiximă	Spectinomicină, ciprofloxacină
Neisseria meningitidis	Benzilpenicilină, rifampicină (purtători)	Ceftriaxonă sau cefotaximă, cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol
Bacilus anthracis	Benzilpenicilină	Eritromicină, cefalosporină gen.I, tetraciclină sau doxiciclină, cloramfenicol
Corynebacterium diphteriae	Eritromicină	Benzilpenicilină, clindamicină, cefalosporină gen.I.
Listeria monocytogenes	Ampicilină sau benzilpenicilină +gentamicină	Trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicină, tetraciclină
Clostridium perfringens	Benzilpenicilină	Cefoxitină, cefotetan sau ceftizoximă, clindamicină, cloramfenicol, doxiciclină, imipenem
Clostridium tetani	Benzilpenicilină	Vancomicină, clindamicină, doxiciclină
Clostridium difficilis	Metronidazol, vancomicină	
Bacili gram-negativi		
Brucella	Tetraciclină sau doxiciclină + gentamicină sau rifampicină	Streptomicină + cloramfenicol sau trimetoprim-sulfametoxazol
Enterobacter spp.	Aminoglicozide, imipenem	Penicilină cu spectru lărgit, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacină
Escherichia coli	Trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacină, ampicilină + aminoglicozidă, cefalosporină gen.I.	Penicilină cu spectru lărgit + inhib.beta-lactamază, aztreonam
Haemophyllus influenzae	Ceftriaxonă sau cefotaximă, co-trimoxazol, cloramfenicol, amoxicilină-clavulanat	Doxiciclină, cefuroximă axetil, ciprofloxacină, aztreonam, azitromicină

1	2	3
Bordetella pertusis	Eritromicină	Ampicilină, trimetoprim-sulfametoxazol
Klebsiella pneumoniae	Cefalosporină gen.I (+ aminoglicozidă în infecții grave)	Aminoglicozidă, piperacilină sau mezlocilină (+ aminoglicozidă), amoxicilină-clavulanat, aztreonam, imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol sau ciprofloxacină (infecții urinare)
Legionella pneumophilla	Eritromicină (+ rifampicină)	Ciprofloxacină, azitromicină sau claritromicină, tetraciclină, trimetoprim-sulfametoxazol
Proteus mirabilis	Ampicilină sau amoxicilină	Cefalosporină, aminoglicozidă, ciprofloxacină
Proteus vulgaris	Aminoglicozidă, cefalosporină gen.III	Amoxicilină-clavulanat, aztreonam, imipenem
Campylobacter jejuni	Ciprofloxacină, eritromicină	Tetraciclină, clindamicină, azitromicină sau claritromicină
Pseudomonas aeruginosa	Peniciline antipseudomonas (+aminoglicozidă în infecții grave, cefalosporine, ciprofloxacină (infecții urinare)	Aztreonam sau imipenem (+aminoglicozidă în infecții grave), ceftazidimă + aminoglicozidă, ciprofloxacină + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecții grave)
Salmonella typhi	Ciprofloxacină, ceftriaxonă, trimetoprim-sulfametoxazol	Ampicilină, cloramfenicol
Serratia	Imipenem, cefoxitină, cefotetan sau cefalosporină gen.III, penicilină cu spectru lărgit + aminoglicozidă	Ampicilină, cloramfenicol aztreonam, penicilină anti-pseudomonas+inhibitori beta-lactamaze
Shigella	Ciprofloxacină	Trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilină
Vibrio cholerae	Tetraciclină sau doxiciclină, ciprofloxacină	Trimetoprim-sulfametoxazol
Yersinia pestis	Streptomicină + tetraciclină	Doxiciclină, ciprofloxacină, cloramfenicol
Bacteroides	Cefoxitină, penicilină anti-pseudomonas (+inhibitori beta-lactamaze), imipenem	
Micobacterii		
Mycobacterium tuberculosis	Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, streptomicină, etambutol (polichimioterapie)	Antituberculoase minore
Mycobacterium leprae	Dapsonă + rifampicină	Clofazimină, ofloxacină
Actinomicete		
Actinomyces israeli	Benzilpenicilină, ampicilină	Tetraciclină sau doxiciclină, eritromicină
Nocardia	Trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclină	Amikacină, minociclină, ceftriaxonă, imipenem
Treponeme şi micoplasme		
Borrelia recurentis	Doxiciclină	Eritromicină, benzilpenicilină
Treponema palidum	Benzilpenicilină	Ceftriaxona, tetraciclină sau doxi-ciclină, cloramfenicol, eritromicină
Leptospira	Benzilpenicilină	Tetraciclină sau doxiciclină
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicină, doxiciclină	Azitromicină, claritromicină

1	2	3
Ricketsii, chlamidii		
Rickettsia	Doxiciclină, cloramfenicol	
Chlamydia psittaci	Tetraciclină sau doxiciclină	Cloramfenicol,
Chlamydia trachomatis	Tetraciclină sau doxiciclină	Eritromicină, azitromicină sau claritromicină, co-trimoxazol, ofloxacină, trimetoprim-dapsonă, clindamicină-primachină, pentamidină
Virusuri		
Herpes simplex	Aciclovir, trifluridină (keratoconjunctivită)	Idoxuridină, foscarnet
Herpes zoster	Aciclovir	Vidarabină, famciclovir, foscarnet
Virus cytomegalic	Ganciclovir	Foscarnet
Influenza A	Amantadină	Remantadină
Virusuri respiratorii sincitiale	Ribavirină	
Virusul papilomei umane	Interferon alfa	
HIV	Zidovudină + didanozină, zalcitabină, saquinavir	Didanozină, stavudină
Fungi		
Blastomyces dermatidis	Ketoconazol, itraconazol	Amfotericină B
Coccidioides imitis	Amfotericină B, fluconazol	Itraconazol
Hystoplasma capsulatum	Ketoconazol, amfotericină B	Itraconazol, fluconazol
Paracoccidioides brasiliensis	Ketoconazol, itraconazol	Amfotericină B, apoi sulfamidă
Sporotris schenckii	Iod (forma cutanată), amfotericină B	Itraconazol
Aspergillus sp.	Amfotericină B	Itraconazol
Candida albicans	Ketoconazol, fluconazol, nistatină (infecții superficiale), amfotericină B + flucitozină (infecții profunde)	Itraconazol
Cryptococcus neoformans	amfotericină B + flucitozină, fluconazol	

POSOLOGIA ANTIBIOTICELOR

A. Penicilinelor				
Antibioticul	**Căile de administrare**	**Doza 24 ore**		**Numărul de prize în 24 ore**
		Adulți	**Copii (mg/kg)**	
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Ampicilină	P/o I/v	1-3g 100-200 (400)mg/kg	50-100 100-200 (400!)	4-6
Ampicilină + sulbactam	I/v i/m	4-8g (ampincilină)	nu la < 12 ani	3-4
Amoxicilină	P/o	0,75-2g	20-40	3-4
	I/v	200 (400!)mg/kg		3-4
Amoxicilină+ ac.clavulanic	P/o	0,75-1,5g (amoxicilină)	25-45 (amoxicilină)	2-3
	I/v	4g (amoxicilină)		
Azlocilină	I/v	8-24g	100-150	3
Carbenicilină (carindacilină)	P/o	1,5-3g	25-50	4
Cloxacilină	P/o	1-2	50-100	4
Dicloxacilină	P/o	1-2g	12,5-50	4
Mezlocilina	I/v; i/m	6-24g	50-300	4-6

1	2	3	4	5
Nafacilină	P/o	1-4g	75-200	3-4
	I/v; i/m	2-12g		
Oxacilină	P/o	2-4g	100-200	4
	I/v; i/m	2-12g		
Benzilpenicilină	I/v; i/m	2-20ml. UA	25000-250000 UA/kg	4-6
Benzatinbenzil-penicilina	I/m	1,2-2,4 ml. UA	0,6-1,2 mln. UA	1 la 3-4 săptămâni
Fenoximetilpenicilină	P/o	1-2g (1,6-3,2 ml.UA)	25-50 (40000-80000 UA)	4
Piperacilină	I/v	6-24g	300	4
Piperacilină + tazobactam	I/v	12g (piperacilină)		4
Ticarcilină	I/v; i/m	4-24g	150-300(400)	4-6
Ticarcilină + ac.clavulanic	I/v; i/m	4-24g	150-300(400)	4-6
Aztreoam	I/v; i/m	1,5-8g	100-200	3-4
Imipenen + cilastatină	I/v	1-4g	20-50	4
Meropenem	I/v; i/m	1,5-3g	30-120	3
Moxolactam	I/v	1-4g	25-50	2
B. Cefalosporinelor				
Antibioticul	**Căile de administrare**	**Doza 24 ore**		**Numărul de prize în 24 ore**
		Adulți	**Copii (mg/kg)**	
Cefalexină	P/o	1-3g	25-50	4-6
Cefalotină	I/v	2-12g	30-60	4-6
Cefazolină	I/v; i/m	2-6g	20-50 (100)	2-3
Cefadroxil	P/o	1-2g	30	1-2
Cefapirină	I/v	2-12g	40-80	4
Cefradină	P/o	2-4 (6)g	25-50	4-6
Cefaclor	P/o	1-2g	20-40	4
Cefamadol	I/v; i/m	2-18g	50-100	4-6
Cefonicidă	I/v; i/m	1-2g	?	1
Ceforanidă	I/v; i/m	1-3g	?	2
Cefotetan	I/v; i/m	2-4g	?	2
Cefoxitină	I/v; i/m	2-12g	80-160	4-6
Cefuroximă	I/v; i/m	2-4,5g	50-240	3-4
Cefuroxtim axetil	P/o	0,5-1g	30-40	2
Cefatrizină	P/o	1-2g	-	2
Cefiximă	P/o	400mg	8	1-2
Cefmetazol	I/v	4-8g	?	2-4
Cefoperazonă	I/v; i/m	2-8g	100-150	2
Cefotaximă	I/v; i/m	2-12g	50-180	2-4
Cefprozil	P/o	0,5-2g	15-30	2
Ceftazidimă	I/v; i/m	2-6g	100-150	2-3
Ceftibuten	P/o	400mg	9	1-2
Ceftizoximă	I/v; i/m	2-12g	50-200	3-4
Cefpodoximă proxetil	P/o	200-800mg	10	1-2
Ceftriaxonă	I/v; i/m	1-4g	50-100	1-2
Loracarbef	P/o	400-800mg	15-30	2
Cefepimă	I/v;	1-4g	-	2
Cefpiromă	I/v;	2-4g	-	2

Notă: Siguranță şi eficacitate nestabilită la copii.

C. Aminoglicozidelor

Antibioticul	Căile de admini-strare	Doza 24 ore		Numărul de prize în 24 ore
		Adulți	Copii (mg/kg)	
Amikacină	I/v; i/m	15mg/kg	15	2-3 (1)
Gentamicină	I/v; i/m	3-5mg/kg	5-7,5	1-3
Kanamicină	I/v; i/m	15mg/kg	15	1-3
Neomicină	P/o	3-12g	50	3-4
Netilmicină	I/v; i/m	4-6mg/kg	4-8	1-3
Paromomicină	P/o	3-4g	25-30	3-4
Streptomicină	I/m	1-2g	20-30	1-2
Tobramicină	I/v; i/m	3-5mg/kg	4-6(10)	1-3
Isepamicină	I/v; i/m	8-15mg/kg	8-15	1-2
D. Macrolidelor, azalidelor şi lincosaminelor				
Eritromicină	P/o	1-2g	20-40	4
	I/v	1-4g		
Azitromicină	P/o	500mg I zi, apoi 250mg 4 zile	10-12 prima zi apoi 1-5,4 zile	1
Claritromicină	P/o	0,5-1g	7,5-15	2
Diritromicină	P/o	500mg		1
Roxitromicină	P/o	300mg	-	2
Spiramicină	P/o	6 ml. UA	15000-30000 UA/kg	2
Lincomicină	P/o	1,5-2g	30-60	2-4
	I/v; i/m	1,8g (8!)	10-20	
Clindamicină	P/o	0,6-1,8g	10-25	2-4
	I/v; i/m	1,8-2,7g	20-40	2-4
E. Antibioticelor din alte grupe				
Cloramfenicol Cloramfenicol hemisuccinat	P/o I/v	2-6g 2-6g	25-100 50-100	4 4
Doxiciclină	P/o I/v	200mg în Izi, apoi 100mg	2-4 (doar >8-9 ani)	1-2
Minociclină	P/o	200mg	4 (doar>8 ani)	2
	I/v	200-400mg		
Tetraciclină	P/o	1-2g	25-50 doar>8-9 ani	4
Rolitetraciclină	I/v	1-1,5g	15-20(>8-9ani)	2
Vancomicină	I/v	1-2g	15-40 (60)	2-4
	P/o	2g		3-4
	intrarahidian	5-10g		1
Teicoplanină	I/v	12 (24)mg/kg	-	1
Rifampicină	P/o	600-1200mg	10-20	1-2
	I/v	600-1200mg		
Rifabutină	P/o	300mg		1-2
Polimixină B	I/m; i/v intrarahidian	1,5-3mg/kg 5mg	1,5-3 2mg/24 ore	2 1
Ac.fuzidinic	P/o	1,5-3g	20-50	3
	I/v	1,5g		
Fosfomicină	I/m; i/v P/o	6-15 (20)g 3g	100-250	2-3
Colistină	P/o	400mg	15	4-6
	I/m; i/v	300mg	2,5-5	2-4
Cicloserină	P/o	0,5-1g	-	2-4

1	2	3	4	5
Bacitracină	I/m	40000-100000 UA	1000 UA/kg	¾
F. Remediilor chimioterapice sintetice				
Ciprofloxacină	P/o I/v	1-1,5g 400-800mg	nu la < 18 ani	2
Levofloxacină	P/o	250-1000mg	- // -	1-2
Lomefloxacină	P/o	400mg	-//-	1
Acid nalidixic	P/o	4g	30-50	4
Norfloxacină	P/o	800mg	nu la < 18 ani	2
Ofloxacină	P/o I/v	400-800mg 400-800mg	-//-	2
Pefloxacină	P/o I/v	800mg 800mg	- // -	2
Metronidazol	P/o I/v	0,75-2(4)g	15-50	2-4

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE UNOR ANTIBIOTICE

Antibioticele	***Preparatele cu care interacționează***	***Consecințele interacțiunii***
1	**2**	**3**
I. Penicilinele carbenicilina, pipe-racilina, ticarcilina	Heparina, anticoagulantele, salicilații	Creşte riscul hemoragiilor, deoarece penicilinele inhibă agregarea plachetară.
Penicilinele	Metotrexatul	Diminuează clearance-ul metotrexatului, creşte toxicitatea lui ca urmare a competiției pentru secreția tubulară în rinichi.
Penicilinele	Probenicida	Diminuează secreția tubulară a penicilinelor cu creşterea concentrației plasmatice a lor.
Fenoximetil-penicilina	Colestiramina, colestipolul	Diminuiază absorbția intestinală a fenoximetilpenicilinei.
Benzilpenicilina potasică	Inhibitorii enzimei de conversie, diureticele economisitoare de kaliu	Aceste asocieri pot duce la apariția hiperkaliemiei.
II. Cefalosporinele Cefoperazona, Cefamandol, Cefotetan	Anticoagulantele indirecte, remediile trombolitice	Creşte riscul hemoragiilor din cauza hipoprotrombinemiei.
	Consumul alcoolului etilic	Cefoperazona, cefamandolul, cefotetanul inhibă enzima acetaldehidrogenaza cu cumularea acetaldehidei şi apariția reacției de tip disulfiram.
Cefalotina	Aminoglicozidele	Creşte riscul efectelor nefrotoxice.
Cefalosporinele	Probenicida	E diminuată secreția tubulară a cefalosporinelor cu creşterea concentrației plasmatice a lor.
III. Aminoglicozidele	Carbenicilina, benzilpenicilină, cefalosporinele	Sunt asocieri sinergice (cu carbenicilina - în infecțiile cu bacilul piocianic).
	Metoxifluranul, polimixinele	Creşte riscul efectelor nefrotoxice şi a blocului neuro-muscular cu deprimarea respirației.
	Indometacina	Administrarea concomitentă a indometacinei (i/v) cu aminoglicozidele la nou-născuți poate diminua clearance-ul renal al aminoglicozidelor cu riscul apariției efectelor toxice.
IV. Macrolidele	Contraceptivele orale hormonale	Se diminuează acțiunea contraceptivelor, sunt necesare remedii anticoncepționale suplimentare.
	Astemizolul, terfenadina	Creşte riscul aritmiilor cardiace grave, uneori cu sfârşit letal

Eritromicina	Carbamazepina, acidul valproic, warfarina, teofilina, disopiramida, cicloserina	Eritromicina încetineşte metabolizarea hepatică a medicamentelor menţionate, mărind concentraţia plasmatică a acestora.
Diritromicina	Antiacidele, H_2-histaminoblocantele	Creşte absorbţia diritromicinei datorită diminuării acidităţii sucului stomacal.
V. Lincosamidele	Miorelaxantele, anestezicele generale, preparatele antimiastenice Cloramfenicolul, eritromicina	Lincosamidele potenţează acţiunea anestezicelor generale, miorelaxantelor, la nivelul conducerii neuro-musculare şi diminuează acţiunea preparatelor antimiastenice. Cloramfenicolul, eritromicina pot deplasa clindamicina, lincomicina din locurile de legare cu subunităţile ribozomale 50S împiedicând apariţia efectului lincosamidelor.
	Antidiareicele adsorbante	Este încetinită considerabil absorbţia lincomicinei, clindamicinei.
VI.Tetraciclinele	Antiacidele, preparatele de fier, purgativele ce conţin Mg, hidrocarbonatul de Na.	Absorbţia tetraciclinelor este diminuată din cauza formării complexelor neabsorbabile şi creşterii pH-ului.
	Colestiramina, colestipolul	Colestiramina, colestipolul leagă tetraciclinele administrate concomitent pe cale orală, diminuându-le absorbţia.
	Metoxifluranul	Creşte riscul acţiunii nefrotoxice.
	Anticoncepţionalele orale hormonale	Garanţia contracepţiei se diminuează, creşte frecvenţa hemoragiilor.
Doxiciclina	Barbituricele, carbamazepina, fenitoina	Este diminuată concentraţia plasmatică a doxiciclinei datorită inducţiei enzimatice.
VII. Amfenicoli	Anticoagulantele cumarinice, sulfamidele antidiabetice, fenitoina	Cloramfenicolul inhibă metabolizarea medicamentelor menţionate care pot provoca consecutiv fenomene toxice.
	Fenobarbitalul, diureticele, rifampicina	Este accelerată epurarea antibioticului prin inducerea enzimelor metabolizante hepatice, respectiv prin sporirea eliminării urinare.
	Cianocobalamina	Cloramfenicolul diminuează acţiunea stimulatorie asupra hematopoezei a cianocobalaminei.
	Preparatele ce deprimă hematopoieza	Potenţiază acţiunea deprimantă asupra hematopoezei.

SULFAMIDELE ANTIBACTERIENE

Sulfamidele sunt chimioterapice de sinteză, ce au ca nucleu de bază p-amionobenzensulfonamida sau sulfanilamida şi care inhibă creşterea şi dezvoltarea bacteriilor, chlamidiilor, actinomicetelor şi unor protozoare.

CLASIFICAREA SULFAMIDELOR

A.Sulfamidele cu acțiune sistemică			
I de scurtă durată $T_{0,5}$ < 8 ore	**II de durată medie $T_{0,5}$ = 8-24 ore**	**III de durată lungă $T_{0,5}$ = 24-48 ore**	**IV de durată ultralungă $T_{0,5}$ = 60-120 ore**
1. Sulfanilamida (streptocid) 2. Sulfatiazol (norsulfazol) 3. Sulfadimidina (sulfadimizina) 4. Sulfaetidol (etazol) 5. Sulfacetamida (sulfacil) 6. Sulfacarbamida (urosulfon) 7. Sulfafurazol 8. Sulfamerazina 9. Sulfametizol 10. Sulfizomidina 11. Sulfapiridina	1. Sulfametoxazol 2. Sulfafenazol 3. Sulfadiazina (sulfazina) **Preparatele combinate** 1. Co-trimoxazol (biseptol, bactrim) 2. Co-trimazina 3. Antrima	1. Sulfametoxipiridazina (sulfapiridazina) 2. Sulfamonometoxina 3. Sulfadimetoxina 4. Sulfametoxidiazina **Preparatele combinate** 1. Sulfaton	1. Sulfalen 2. Sulfadoxina
B. Sulfamidele cu acțiune intestinală			
1. Ftalilsulfatiazol (ftalazol) 2. Ftalilfapiridazina (ftazina) 3. Sulfaguanidina (sulgina) 4. Disulformina 5. Succinilsulfatiazol		Azo-compuşii 1. Salazosulfapiridina 2. Salazosulfapiridazina 3. Salazodimetoxina.	
C. Sulfamidele cu acțiune topică			
1. Sulfacetamida (sulfacilul) 2. Sulfadiazina argentică 3. Mafenid			

FARMACOLOGIA SULFAMIDELOR

Parametrii	***Caracterizarea sulfamidelor***
1	**2**
Mecanismul de acțiune	SA monocomponente, datorită structurii asemănătoare cu acidul paraaminobenzoic, în microorganismele ce sintetizează acidul folic (împreună cu acidul glutamic şi pteroidina) înhibă procesul de sinteză a acidului dihidrofolic, necesar pentru sinteza bazelor purinice şi pirimidinice şi ulterior acizilor nucleici. Preparatele monocomponente realizează un efect bacteriostatic SA combinate acționează la 2 etape: I - prin componentul sulfamidic inhibă sinteza acidului dihidrofolic, II - prin trimetroprim inhibă dihidrofolat reductaza, cu împiedicarea transformării acidului dihidrofolic în acidul tetrahidrofolic, ce participă la sinteza acizilor nucleici şi proteinelor. Preparatele combinate manifestă preponderent efect bactericid, din care cauză spectrul de acțiune al acestora este mai larg, iar eficacitatea mai mare.

1	2
Spectrul de acţiune	Se consideră că sulfamidele (SA) au un spectru larg, ce include: - bacterii gram-pozitive (streptococi, unele tulpini de stafilococi, pneumococi, bacilul antraxului) - bacterii gram-negative (gonococi, meningococi, colibacili, salmonele, shigelle, bacilul influenţei etc.); - vibrionii cholerei, viruşii mari (agenţii trachomei, psitacozei, ornitozei, limfogranulomatozei), - protozoare (toxoplasme, plasmodiul malariei); -fungi patogeni; actinomicete; histoplasme; chlamidii; nocardii; legionele; pneumociştii. O sensibilitate moderată prezintă: - enterococii, streptococii viridans, - klebsielele, proteus, clostridiile, brucela, - micobacteriile leprei. Celelelate microorganisme sunt rezistente. Utilizarea excesivă şi îndelungată a SA a determinat o creştere considerabilă a numărului de tulpini rezistente. Stafilococii şi enterococii prezintă actualmente un procent foarte mare de tulpini rezistente. Gonococii, iniţial sensibili, actualmente au devenit progresiv rezistenţi. Numărul de tulpini rezistente de meningococi şi de bacili dizenterici este în creştere. Nocardia, micoplasmele, chlamidiile, toxoplasmele şi plasmodiile au rămas sensibile. SA pot favoriza creşterea ricketsiilor.
Indicaţiile	Odată cu reducerea sensibilităţii microorganismelor la sulfanilamide, utilizarea lor este limitată, îndeosebi a preparatelor monocomponente, cu durata de acţiune scurtă şi medie. Actualmente, mai frecvent se folosesc SA combinate şi cele de durată lungă şi ultralungă. Preparatele cu acţiune sistemică sunt utlizate în: - tonsilite, faringite, otite, bronşite, bronşiectazii (SA de scurtă durată sau combinate); - pneumonia pneumocistică (preparatele combinate); - infecţiile căilor biliare (sulfalen, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina); - infecţiile urinare (sulfacarbamida, SA de durată lungă şi ultralungă); - urosepsis (preparatele combinate); - infecţiile provocate de chlamidii, toxoplasme, nocardii, plasmodiul malariei (SA combinate, sulfamonometoxina, sulfametoxipiridazina); Preparatele cu acţiune intestinală se indică în: - enterite, colienterite, colite (ftalilsulfatiazolul, ftalilfapiridazina, sulfaguanidina , disulformina, succinilsulfatiazolul); - colita ulceroasă nespecifică, boala Chron (azo-compuşii). SA cu acţiune topică se utilizează în oftalmologie în: - conjunctivite, blefarite, blenoree etc.
Regimul de dozare	SA cu acţiune resorbtivă se utilizează în dependenţă de durata de acţiune, în doze adecvate pentru a atinge antagonismul competitiv cu acidul paraaminobenzoic.: **În infecţiile acute** - SA cu durată scurtă de acţiune: se indică, iniţial câte 2g, apoi câte 1g de 4-6 ori pe zi, la copii – iniţial 50 mg/kg, apoi 25 mg/kg. - Preparatele de durată medie (mai frecvent sub formă de remedii combinate) se prescriu, iniţial câte 1-2 g, apoi câte 0,5-1g la fiecare 12 ore, uneori la 8 ore. - SA de durată lungă se prescriu, iniţial câte 1g, apoi 0,5g la 24 ore (uneori la 12 ore), - SA de durată ultralungă - o doză iniţială de 1g, apoi câte 0,2g pe zi. Sulfalenul, în infecţiile cronice poate fi indicat câte 2g o dată pe săptămână.
Contrandi-caţiile	SA sunt contraindicate: - la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi/sau renală; - la gravide, nou-născuţi; - la bolnavii cu porfirie şi dereglări ale hematopoiezei; - în caz de alergie la SA sau preparatele similare după structura chimică (furosemid, bumetanid, acetazolamidă etc.)

REACȚIILE ADVERSE ALE SULFAMIDELOR

Tipul reacției alergice	*Manifestările*
1. Alergice (relativ frecvente)	- febră; - erupții cutanate; - edem angioneurotic; - sindrom de tipul boala serului; - fotosensibilizare; - vasculite alergice; - eritem exudativ (sindrom Stevens-Johnson, Lyele).
2. Hematologice (rar sau f. rar)	- anemie hemolitică (idiosincrazică în caz de deficit de glucozo – 6 – fosfatdehidrogenază); - anemie aplastică (datorită acțiunii toxice); - agranulocitoză, trombocitopenie (alergică sau toxică).
3. Digestive (relativ frecvente)	- anorexie, greață, vomă.
4. Hepatice	- hepatită cu necroză difuză.
5. Renale	- cristalurie, hematurie, colici, obstrucție renală cu oligourie sau anurie; - necroză tubulară şi angeită renală necrotizantă (toxice sau alergice);
6. Diverse (rar sau f.rar)	- hipotiroidism; - polinervite, depresie, zgomot în urechi, ataxie; - convulsii; - dereglări psihice (uneori acute); - icter nuclear (hiperbilirubinemie prin competiție în procesul de conjugare şi deplasarea de pe proteine).

FARMACOCINETICA SULFAMIDELOR

Parametrii farmacocinetici	*Caracterizarea parametrilor farmacocinetici*
1	**2**
Absorbția	- sulfamidele sistemice se absorb rapid şi bine, în principal în intestinul subțire, iar cantități mici şi în stomac; - viteza şi cantitatea de substanță absorbită este direct proporțională cu gradul de lipofilitate; - pentru reducerea acetilării SA în tubul digestiv, se recomandă de a le folosi împreună cu ape minerale carbonate; - biodisponibilitatea constituie 70-90%; - SA cu acțiune intestinală se absorb minimal (sulfaguanidina mai mult ca succinilsulfatiazolul); - SA administrate extern, inhalator şi intravaginal, se absorb parțial, dar pot crea concentrații ce vor fi responsabile de sensibilizare şi toxicitate. Din această cauză aerosolii, supozitoarele şi ovulele au fost suspendate din utilizare; - formele utilizate în oftalmologie penetrează conjunctiva; - preparatele injectabile (intravenos sau intramuscular) au o absorbție rapidă şi totală.

1	2
Distribuţia	- dozele obişnuite de SA cu acţiune sistemică crează concentraţii maxime, cuprinse între 20 şi 400 μg/ml după 2-4 ore de la administrare, iar pentru formele retard timpul este dublu); - SA se cuplează în proporţie de 10-95% (de regulă peste 50%) cu proteinele plasmatice, îndeosebi cu albuminele. Cuplarea este reversibilă şi determină într-o oarecare măsură durata de acţiune antimicrobiană. Cu cât mai intens se fixează preparatul de proteine, cu atât mai probabilă este interacţiunea la acest nivel cu alte medicamente sau substanţe endogene (bilirubina etc.). Deoarece SA au o afinitate mare faţă de proteine, ele pot susbstitui alte preparate sau substanţe endogene, cu creşterea fracţiei libere a acestora şi respectiv, a efectului terapeutic sau toxic; - distribuţia se face larg. SA (îndeosebi cele de durată lungă şi ultralungă) penetrează uşor în ţesuturile şi lichidele organismului (pleural, peritoneal, sinovial, umoarea apoasă etc.), pot trece prin bariera hematoencefalică, placentă şi în lapte; - unele preparate pot realiza concentraţii mari în lichidul cefalorahidian (în afară de sulfadimetoxină); - difuziunea în ţesuturile supurate şi incapsulate este dificilă, ceea ce trebuie luat în consideraţie la tratamentul anginelor repetate; - în prezenţa puroiului şi maselor necrotice, eficacitatea este redusă, datorită prezenţei acidului paraaminobenzoic; - SA cu acţiune rapidă penetrează mai repede ca cele cu durată lungă; - concentraţii terapeutice se asigură în plămâni, ficat, rinichi. În lichidul pleural, ascitic şi sinovial se realizează concentraţii de 50-80% din cele plasmatice; - în bilă, concentraţia terapeutică a SA de lungă durată persistă un timp mai îndelungat.
Metabolismul	- biotransformarea SA se realizează la nivelul mucoasei gastrointestinale, ficatului şi rinichilor,(preponderent în hepatocite); - metaboliţii nu posedă activitate antimicrobiană, dar pot provoca reacţii adverse; - la SA de durată scurtă şi medie calea principală de metabolizare este acetilarea, care depinde nu numai de proprietăţile preparatului, dar şi de particularităţile genetice ale sistemului enzimatic al organismului (se disting acetilatori "rapizi" şi "lenţi"); - procesele de acetilare pot decurge de asemenea în mucoasa gastrointestinală şi rinichi. Produsele acetilate, în mediul acid pot forma cristale ce se depun, cu iritarea mucoasei intestinale şi afectarea epiteliului tubilor renali; - SA de durată lungă şi ultralungă se supun preponderent glucuronizării în ficat (îndeosebi sulfadimetoxina) din care cauză nu sunt responsabile de formarea cristalelor. Însă ele pot influenţa asupra proceselor de glucuronizare a altor substanţe, inclusiv endogene (bilirubina etc.), ce poate avea consecinţe nedorite (hiperbilirubinemia etc.). Preparatele ce se cuplează cu acidul glucuronic nu pot fi folosite la nou-născuţi, deoarece funcţia glucuroniltransferazei nu este definită.
Eliminarea	- SA de durată scurtă şi medie se elimină preponderent prin filtraţie glomerulară, prin rinichi, sub formă neschimbată (sulfaetidolul, sulfacarbamida) şi acetilată. Acest proces este dependent de funcţia rinichilor. La manifestări moderate ale insuficienţei renale e necesar de a micşora dozele şi de a creşte intervalul între prize, iar la clearance-ul creatininei sub 20 ml/min. utilizarea acestor SA este contraindicată; - SA de durată lungă şi ultralungă sub formă neschimbată şi metaboliţii se reabsorb practic totalmente în rinichi, fapt ce explică durata lungă de menţinere în plasmă. Excreţia lor are loc preponderent prin ficat şi bilă (se găsesc în forme active în cantităţi considerabile); - pentru accelerarea eliminării SA (îndeosebi a formelor acetilate ale sulfanilamidei, sulfadimidinei, sulfametoxipiridazinei, sulfamonometoxinei) se recomandă utilizarea bicarbonatului de natriu (5-10 g/zi) pentru alcalinizarea urinei, care va contribui la ionizarea SA şi diminuarea reabsorbţiei, creşterea solubilităţii şi preîntâmpinarea cristaluriei. De asemenea, se recomandă utilizarea unei cantităţi mai mari de lichide, dar care nu au reacţie acidă.

CHIMIOTERAPICELE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

NITROFURANELE

Derivații nitrofuranelor sunt preparate chimioterapice sintetice, cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică asupra florei gram-negative şi gram-pozitive, a unor protozoare şi fungi.

CLASIFICAREA NITROFURANELOR		
A. cu acțiune resorbtivă	**B. cu acțiune intestinală**	**C. cu acțiune topică**
1. nitrofurantoina (furadonina) 2. furazidina (furagina) 3. nifuratel (macmirar) 4. nitrofural (furocilina) 5. nifurtoinol 6. furazolidona	1. nifuroxazida 2. furazolidona	1. nitrofural (furacilina) 2. furazidina (furagina)

FARMACOLOGIA NITROFURANELOR

Spectrul de acțiune	***Mecanismul de acțiune***	***Avantajele***
<u>Bacterii Gram + şi Gram –:</u> - stafilococi, streptococi - enterococi, pneumococi - meningococi, bacilul antrax, - colibacilul, salmonele, - shighele, klebsiele, aerobacter, - proteus, v. holerei, anaerobi **<u>Protozoare:</u>** - trichomonade, lamblii, ameba **<u>Fungi:</u>** - candida, microsporum, tricofiton Particularitățile spectrului de acțiune: - nitrofurantoina şi furazidina sunt mai active față de bacilii gram-negativi (E.coli, Salmonella, Shigella), cocii gram-pozitivi (stafilococul auriu, streptococul piogen) şi trichomonade; - furazolidona față de streptococ, bacilii gram-negativi (E.coli, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterococ) şi protozoare (Trichomonas, Giardia, Entamoeba); - nifuratelul suplimentar mai poate afecta şi fungii; - nifuroxazida este activă față de bacilii gram-negativi (E.coli, Salmonella, Shigella, Proteus, Enterococ).	A. Influențează asupra m/o ce posedă reductaze pentru grupa nitro. În procesul metabolismului se formează substanțe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs şi alte procese biochimice. Ca rezultat - se dereglează funcția membranei citoplasmatice cu efect bactericid. B. Nitrofuranele, precum şi metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, ce duce la inhibiția sintezei proteinelor şi, respectiv, la efect bacteriostatic. C.Nitrofuranele, fiind acceptori ai oxigenului, dereglează procesele respirației tisulare. D. Se mai consideră, că aceste preparate pot inhiba un şir de enzime, inclusiv acetilcoenzima A, glutationreductaza, piruvatoxidaza, aldehiddehidrogenaza. E. Se presupune că nitrofuranele ar putea activa procesele de peroxidare a lipidelor în microorganisme cu afectarea lor.	1. Îşi păstrează efectul în prezența puroiului şi altor produse de distrucție tisulară. 2. Cresc rezistența nespecifică a organismului. 3. Inhibă producerea de către m/o a toxinelor, respectiv se pot diminua simptomele intoxicației. 4. M/o pierd rezistența la fagocitoză. 5. Sunt eficiente în caz de rezistență la alte antimicrobiene. 6. Rar provoacă disbacterioză şi candidoză. 7. Sunt ieftine.

INDICAȚIILE NITROFURANELOR

Preparatul	*Dozele şi modul de administrare*
A. Infecțiile urinare	
1. Nifurtoinol	Adulții – intern câte 40mg/zi, la necesitate doza se poate creşte la 320mg/zi. În dereglări ale funcției renale şi tratament îndelungat al infecțiilor cronice – 40-80 mg/zi. Copii – 3-5mg/kg/zi, subdivizată în prize. În caz de tratament al infecțiilor cronice timp îndelungat şi dereglări ale rinichilor – 2-3mg/kg/zi. Cura 5-8- zile.
2. Nifuratel, dragee 200mg.	Adulți – 200-400mg de 1-3 ori/zi, timp de 7-14 zile Copii – 10-15mg/kg de 1-3 ori/zi Intravaginal – o dată/zi, timp de 10 zile.
3. Furazidina	100-200mg de 2-3 ori/zi după masă, timp de 7-10 zile. La necesitate cura se poate repeta la un interval de 10-15 zile.
4. Furazolidona, compr.0,05	Uretrita trichomonadică – 100mg (2 comprimate 4 ori/zi, timp de 3 zile.
5. Nitrofurantoina, compr.0,1	Adulți – 50-100mg de 4 ori/zi Copii – 5-7mg/kg/zi în 4 prize. Durata curei – 7 zile, la necesitate încă 3 zile după controlul urinei la sterilitate. În caz de tratament îndelungat de întreținere, doza se reduce.
B. Infecțiile intestinale	
1. Furazolidona	În dizenterie, paratif, toxicoinfecții alimentare. Adulți – 100-150mg (2-3 tab.) de 4 ori/zi – 5-10 zile Copii – doza se micşorează conform vârstei. Lamblioză – Adulți – 100mg (2 compr.) de 4 ori/zi Copii – 10 mg/kg/zi în 3-4 prize.
2. Nifuroxazida, caps.200mg	Diareea acută de origine bacteriană Adulți – câte 200mg 4 ori / zi Copii – o lună – 2,5 ani – 200mg de 3 ori/zi peste 2,5 ani – 200mg de 3 ori/zi Durata curei nu mai mult de 7 zile.
C. Infecțiile locale	
1.Nitrofural compr.0,1 compr.0,02 pentru soluții externe, ung. 0,2%-50,0	Plăgi purulente, ulcere, combustii gr. II-III, osteomielită, empiemul pleurei, infecția anaerobă a plăgii superficiale, furunculul urechii externe, empiemul cavități nazale (spălături cu soluții apoase şi pansament cu preparat). În empiemul pleurei după aspirația puroiului şi spălăturii - 20-100ml în cavitate.
2. Furazidina	Plăgi purulente, combustii, fistule, conjuctivite, keratite, sanarea bronhiilor în caz de bronhoscopie curativă, spălături a cavităților în peritonite, empiemul pleurei, artrita purulentă, plăgi purulente, combustii. Doza şi concentrația se determină individual în dependență de indicații.

CONTRAINDICAȚIILE NITROFURANELOR

Nitrofuranele, îndeosebi cele cu acțiune resorbtivă, sunt contraindicate în:	
- insuficiență renală;	- sarcină (ultimul trimestru);
- dereglări hepatice;	- copii sub 1 an;
- afecțiuni grave ale SNC;	- hipersensibilitate la preparat;
- deficitul glucozo-6 fosfatdehidrogenazei;	- asocierea cu acid nalidixic.

REACȚIILE ADVERSE ŞI FARMACOCINETICA NITROFURANELOR

Parametrii	*Caracterizarea*
Reacțiile adverse	**Nitrofurantoina şi furazolidona frecvent provoacă:** - dereglări digestive: anorexie, greață, vomă, mai rar - colici abdominale, diaree, icter colestatic precedat de febră, eozinofilie; **Ocazional - reacții alergice:** - erupții cutanate, urticarie, prurit, edem angioneurotic, febră, artralgii; - sindrom pulmonar acut (tuse, febră, eozinofilie) sau cronic (fibroză interstițială); - sindrom lupoid; - tulburări neurologice: rar - cefalee, amețeli, nistagm, ataxie; frecvente şi mai grave – polinevrite şi parestezii; - anemie megaloblastică (la tratament de durată); hemoliză acută (îndeosebi la nou-născuți la utilizarea de către mame în ultimul trimestru de sarcină). Nifuroxazida poate provoca: - dereglări dispeptice şi reacții alergice. Nitrofuralul poate produce: - la utilizarea locală - reacții alergice, - la cea internă (practic nu se foloseşte) – polinevrite grave şi hemoliză acută.
Farmacocinetica	**Nitrofurantoina:** - se absoarbe rapid şi complet, cu o biodisponibilitate de 100%; - în plasmă crează concentrații mici, iar cele tisulare sunt neeficace, deoarece circa 60-70% se metabolizează rapid în ficat şi țesuturi; - aproximativ 40% se elimină rapid prin urină, prin filtrație glomerulară şi secreție tubulară, cu realizarea de concentrații terapeutice; - activitatea preparatului creşte în mediu alcalin şi scade în cel acid; - nu crează concentrații eficace în parenchimul rinichilor, din care cauză nu este eficientă în pielonefrita acută. - $T_{0,5}$ este o oră. **Furazolidona:** - se absoarbe puțin cu realizarea unor concentrații mici, ineficace pentru un efect antibacterian sistemic; - eliminarea se face preponderant prin scaun. **Nifuroxazida:** - nu se absoarbe din tubul digestiv.

DERIVAȚII NAFTIRIDINEI ŞI CHINOLONELOR

Derivații naftiridinei şi chinolonelor sunt preparate chimioterapice sintetice şi derivați fluorați, cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică asupra florei gram-negative şi gram-pozitive, unor protozoare şi fungi.

I generație **Chinolonele nefluorate**	**III generație** **G-fluorchinolonele**
I generație: - acidul nalidixic; *II generație:* - acidul oxolinic, - acidul pipemidic - rosoxacina, - cinoxacina.	**A. Monofluorchinolonele** *I generație:* ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina. *II generație:* gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina. **B. Difluorchinolonele:** lomefloxacina, difloxacina, sparfloxacina, amfloxacina **C. Trifluorchinolonele:** fleroxacina, tosufloxacina, temafloxacina, trovafloxacina

SPECTRUL ANTIMICROBIAN AL FLUORCHINOLONELOR

Sensibilitatea	**Microorganismele**	
I. Sensibile (foarte sensibile; sensibile; moderat sensibile). CMI < 4 mg/ml	- N. meningitidis - N. gonorrhoae - H. influenzae - H. ducrey - Moraxella spp. - Shigella spp. - Proteus spp. - Citrobacter spp - Salmonella spp. - Serratia spp - Klebsiella spp. - E. aerogenes - Acinetobacter spp. - Legionella spp - E. cloacae - Chlamidia spp. - Listeria spp. - V. cholerae	- Mycoplasma spp. - Pseudomonas spp. - P.aeruginosa - Bordetella spp. - Providenicia spp. - Campilobacter spp. - Iersinia spp. - Streptococcus spp. - Staphylococcus spp. - Brucella spp. - S. pneumoniae - Gardnerella spp. - Enterococcus spp. - Bacteroides spp. - Clostridium spp. - Mycobacterium (tuberculosis şi tulpinele rapid crescânde). - Fusobacterium spp. - M.leprae
II. Rezistente (moderat rezistente şi rezistente) CMI = 4-32 mg/ml	- C.dificille - Cbostridium spp. - Bacteroides spp.	- Mycobacterium (lent crescânde din grupul avium-intracelular). - Enterococcus spp.
III. Înalt rezistente CMI >32 mg/ml	- treponemele, - fungii,	- virusurile, - protozoarele (majoritatea)
Particularităţi de acţiune	a) pe cocii gram-pozitivi - stafilococi, streptococi, enterococi mai active sunt moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, clinafloxacina, grepafloxacina, b) pe germenii anaerobi - moxifloxacina, sitofloxacina, gatifloxacina, clinafloxacina, grepafloxacina, c) pe micobacterii - moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, sparfloxacina, pefloxacina, ofloxacina.	

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL DERIVAŢILOR NAFTIRIDINEI ŞI CHINOLONELOR

Mecanismul de acţiune
Chinolonele nefluorate şi fluorchinolonele blochează ADN-topoizomerazele sau girazele (ADN-giraza (ADN-topoizomeraza II) şi ADN-topoizomeraza IV) bacteriilor cu dereglarea spiralizării, transcripţiei şi replicării ADN şi respectiv a sintezei ARN şi proteinelor. Aceasta se manifestă prin inhibarea creşterii şi multiplicării bacteriilor, cu dezvoltarea unui efect bactericid. La microorganismele gram-negative, ce prezintă o sensibilitate mai mare, este inhibată ADN-giraza, iar la cele gram-pozitive – ADN-topoizomeraza IV. Chinolonele practic nu influenţează asupra ADN-girazei la eucariote.

FARMACOLOGIA CHINOLONELOR NEFLUORATE

Parametrii	*Caracterizarea parametrilor*
Indicaţiile	Chinolonele nefluorate sunt indicate în: – infecţii urinare acute, cronice şi recidivante cu germeni sensibili: pielonefrite, nefrite interstiţiale, litiază urinară infectată, cistite, uretrite; – profilactic, preoperator şi postoperator în nefrectomie, cistectomie, ureteroplastie, uretroplastie; – la bolnavii cu sonda vezicală (pentru suprimarea bacteriuriei cronice); – profilaxia infecţiilor, urologice şi ginecologice, după intervenţiile instrumentale
Regimul de dozare	**Acidul nalidixic**: - la adulţi se indică câte 1g dimineaţa şi seara, timp de 1-2 săptămâni (şi mai mult), sau câte 1g la fiecare 6 ore, timp de 5-14 zile, la necesitate se poate continua cu 0,5g de 4 ori/zi; - la copii cu vârsta peste 3 luni (în cazuri selective): doza constituie 30 mg/kg/zi în 2 prize, iar în infecţiile grave – 60 mg/kg/zi în 4 prize. **Acidul pipemidic**: - în infecţiile urinare cu germeni gram-negativi se indică câte 0,2-0,4g fiecare 12 ore, înainte de dejun şi cină, - în infecţiile stafilococice - câte 0,8g la fiecare 8 ore. Durata tratamentului, constituie 10 zile, iar la necesiate se continuă, în dependenţă de patologie (în infecţiile renale -3-6 săptămâni; prostatită – 6-8 săptămâni). În timpul tratamentului se recomandă de utilizat lichide în abundenţă. **Acidul oxolinic:** - se administrează câte 750 mg de 2 ori/zi, **Cinoxacina:** - câte 0,5g de 2 ori/zi, cu scop curativ şi o dată pe zi, cu scop profilactic.
Contraindicaţiile şi precauţiile	Chinolonele nefluorate <u>sunt contraindicate în</u>: -graviditate (I trimestru), lactaţie; - deficitul de glucozo-6- fosfatdehidrogenază; - epilepsie, - insuficienţă renală şi hepatică; - copii până la pubertate, porfirie; - afecţiuni ale SNC (predispoziţie la convulsii); - expunerea la soare. <u>Cu precauţie</u> se prescriu: - la pacienţii cu dereglări ale circulaţiei cerebrale; - la persoanele, activitatea cărora necesită atenţie sporită.
Farmacocinetica	**Chinolonele nefluorate:** - se absorb bine din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 30-95%; - se leagă peste 90% cu proteinele; - crează concentraţii eficace în urină şi rinichi, iar în alte ţesuturi concentraţiile sunt joase; - acidul nalidixic se metabolizează parţial în acidul hidroxinalidixic, care este de 16 ori mai activ decât preparatul iniţial şi glucuronoconjugaţii; - preparatul se elimină prin urină - 80% sub formă de glucuronoconjugaţi şi 20% sub formă de acid hidroxinalidixic activ; - acidul pipemidic, oxolinic şi cinoxacina se elimină preponderent prin urină, sub formă activă (peste 90%), cu menţinerea unor concentraţii active peste 12 ore; - perioada de înjumătăţire pentru acidul nalidixic este de 1,5 ore, iar pentru acidul pipemidic - 5,7-16 ore.

FARMACOLOGIA FLUORCHINOLONELOR

Parametrii	*Caracterizarea fluorchinolonelor*
1	**2**
Particularităţi farmacodinamice	Fluorchinolonele se caracterizează prin: - spectru antibacterian larg; - acţiune bactericidă (mai superioară ca la nefluorate); - cresc activitatea fagocitară, cu efect postantibiotic durabil; - inhibă inducţia exoenzimelor şi exotoxinelor; - reduc virulenţa microorganismelor patogene; - posedă activitate faţă de microorganismele intracelulare (salmonele, micobacterii, chlamidii, etc.).
Indicaţiile	Fluorchinolonele au un spectru larg de indicaţii: - infecţii urinare necomplicate şi complicate; prostatita bacteriană; - infecţii gonoreice (uretrită, proctită, faringită, cervicită); - infecţii gastrointestinale (diareea călătorilor, gastroenterită, dizenteria bacteriană, febra tifoidă); - infecţii pulmonare (episoade acute ale bronşitei cronice, pneumonii nosocomiale etc.); - osteomielita cronică; infecţii ale pielii cu bacilli gram negativi; - prevenirea infecţiei cu bacili gram negativi la neutropenici; - tuberculoza pulmonară (ofloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina); - infecţii atipice (chlamidii, micoplasme, ureaplasma).
Regimul de dozare	**Norfloxacina**: se prescrie preponderent: - în infecţii urinare, prostatite, infecţii gonococice acute necomplicate, diareea călătorilor, dizenteria bacilară, salmoneloză – câte 200-400 mg de 2 ori/zi. **Ciprofloxacina** se indică în: - infecţii urinare necomplicate – câte 100-250 mg/zi, timp de 3- 4 zile; - infecţii urinare complicate – câte 100-500 mg de 2ori/zi, timp de 7-14 zile; - în uretrita gonococică – câte 100-500 mg în doză unică; - în diareea călătorilor, gastroenterita cu salmonele, dizenteria bacilară acută – câte 500 mg de 2 ori/zi, timp de 5 zile; în febra tifoidă – câte 500 mg de 2 ori/zi, timp de 10-14 zile; - în osteomielită - câte 750 mg de 2 ori/zi, timp de 2 luni; - în infecţiile cutanate complicate – câte 750 mg de 2 ori/zi, timp de 10 zile; - în pneumonii nosocomiale – în perfuzie intravenoasă, câte 100-400 mg, administrate timp de 30-60 min, de 2 ori/zi. **Ofloxacina:** - se administrează câte 200 mg dimineaţa şi seara, până la 600-800 mg/zi; - în infecţile grave - prin perfuzie intravenoasă 200-300 mg la 12 ore. **Enoxacina:** - în infecţiile urinare şi respiratorii - câte 300-400 mg la 12 ore. **Pefloxacina**: - intern, câte 400 mg la 12 ore, în timpul meselor, sau prin perfuzie intravenoasă, câte 400 mg la 12 ore. **Fleroxacina:** - câte 400 mg/zi, intern. În gonoree acută se indică în doză unică de 400 mg. **Lomefloxacina:** - se foloseşte în infecţiile urinare şi respiratorii – câte 400 mg/zi, intern.
Contraindicaţiile şi precauţiile	Fluorchinolonele sunt contraindicate în: - sarcină (I trimestru), lactaţie; - copiilor până la pubertate; - deficit de glucozo-6 fosfatdehidrogenază; - epilepsie; - insuficienţă renală şi hepatică avansată; - expunerea la soare.

1	2
Reacţiile adverse	Fluorchinolonele se caracterizează prin toxicitate mică, toleranţă bună, inclusiv la utilizarea îndelungată şi compatibilitate bună cu alte remedii antimicrobiene. Printre reacţiile adverse ale fluorchinolonelor se pot constata dereglări din partea: - tubului digestiv - greaţă, vomă, rar – colită pseudomembranoasă; - sistemului nervos central – convulsii, delir, halucinaţii; - sângelui – leucopenie, eozinofilie; - oaselor şi articulaţiilor – leziuni şi eroziuni la nivelul cartilagiilor; - reacţii alergice – erupţii cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare, edem angioneurotic, reacţii anafilactice, vasculită; - alte – cristalurie, hematurie, nefrită interstiţială, insuficienţă renală acută.
Farmacocinetica	Fluorchinolonele se caracterizează printr-un şir de particularităţi farmacocinetice: - penetrează bine în celulele bacteriene; - biodisponibilitate înaltă după adminsistrarea internă; - volum aparent de distribuţie mare; - concentraţii tisulare înalte; - penetrare bună în lichidele extravasculare; - penetrare înaltă în macrofagi şi celulele polinucleare; - eliminare lentă din organism; - nu cumulează la utilizare îndelungată. Fluorchinolonele: - se absorb bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 50-100%; - alimentele nu diminuie absorbţia, dar pot creşte timpul de atingere a concentraţiei maxime; - realizează concentraţia plasmatică maximă peste 1-3 ore ; - cuplarea cu proteinele este puţin importantă (între 18-54%); - au un volum de distribuţie mare (1,5-3,2 l/kg) ce reflectă o penetrabilitate tisulară înaltă; - crează concentraţii superioare faţă de cele plasmatice în rinichi, prostată, ficat, plămâni, bilă (de 5-8 ori mai mari), iar cele din oase sunt de câteva ori mai mari decât concentraţia minimă inhibitoare; - nivele mai mici decât în plasmă se realizează în salivă, secreţiile bronşice, lichidul prostatic, umoarea apoasă; - penetrează bariera hematoencefalică cu realizarea, mai ales în inflamaţie, a concentraţiilor de 40-90% din cele plasmatice ; - în lichidul ascitic se ating nivele similare cu cele din sânge; - majoritatea preparatelor penetrează în lapte; - se acumulează în macrofage şi polimorfonucleare; - epurarea pentru majoritatea fluorchinolonelor se face pe cale renală şi hepatică; - la ofloxacină, lomefloxacină şi cinoxacină, calea principală de epurare este cea renală, în timp ce la pefloxacină – hepatică; - perioada de înjumătăţire este cuprinsă între 3,3-11 ore; - în insuficienţa renală este necesar de a reduce dozele cinoxacinei, norfloxacinei, ciprofloxacinei, ofloxacinei, lomefloxacinei, iar în insuficienţa hepatică – a pefloxacinei, grepafloxacinei, trovafloxacinei; - dializa peritoneală şi hemodializa nu accelerează eliminarea fluorchinolonelor.

DERIVAȚII NITROIMIDAZOLULUI

Derivații nitroimidazolului sunt preparate chimioteraice sintetice cu acțiune bactericidă sau bacteriostatiică asupra florei anaerobe sau facultativ anaerobe şi protozoare.

Preparatele monocomponente	***Preparatele combinate***
A. <u>cu acțiune sistemică</u> 1. Metronidazol (trihopol, flagyl, metrogil, zoacid etc.) 2. Tinidazol (fasigin, tinimed, tiniba etc.) 3. Ornidazol (tiberal) 4. Nimorazol (naxodgin) 5. Secnidazol 6. Tenonitrozol (atrican) **B. <u>pentru uz topic</u>** 1. Aminitrozol 2. Metronidazol	<u>A.</u> **<u>pentru uz topic</u>** 1. Helicocin (metronidazol + amoxicilină) 2. Ginalgin (metronidazol + clorchinaldol) 3. Clion-D (metronidazol + miconazol) 4. Terfinan (metronidazol + nistatin + neomicină + prednisolon) 5. Trichomicon (metronidazol + cloramfenicol + nistatină + lactază) 6. Medozol (metronidazol + clotrimazol + neomicină + hexestrol + azulena) 7. Metrogil denta (metronidazol+clorhexidina); 8. Sulfacetamidă +metronidazol – unguent pentru tratamentul acneei rozacee.
Derivații nitroimidazolului	
Spectrul de acțiune	***Mecanismul de acțiune***
Protozoare: - Entamoeba hystolitica - Trichomonas vaginalis - Giardia intestinalis - Balantidium coli - Blastocystis hominis - Gardenerella vaginalis. **Bacterii anaerobe:** **gram-pozitive**: Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium (Cl.difficile); **gram-negative:** Bacteroides spp (B.fragiles), Fusobacterium, Eubacterium, H. Pylori, (Campilobacter pylori). Metronidazolul este activ față de agenții anaerobi ai cavității bucale : Porphoromonas gingivalis, Prevonella intermedia, Fusobacteium fusiformis, Wolinella rech, Eikinella corrodens, Borrelia vincenti, Bacteroides melaninogenicus, Selenomonas spp.	A. Preparatele sunt cuplate selectiv de agenții anaerobi cu impiedicarea producerii de hidrogen → lipsirea anaerobilor de echivalenții reductori → blocarea anumitor procese metabolice se inhibă dezvoltarea microorganismelor. B. Metronidazolul este inactiv ca atare. El se activează în celulele microbiene prin reducerea nitrogrupei. Selectivitatea acțiunii metronidazolului asupra microorganismelor anaerobe e determinată de particularitățile metabolismului lor energetic. Acestea conțin ferodoxine, proteine cu capacitate reductoare înaltă prin prezența atomilor de fier şi sulf. Se consideră că în agenții anaerobi ferodoxina transportă electronul pe metronidazol, cu reducerea nitrogrupei şi formarea radicalului liber NO, care lezează ADN şi alte macromolecule intracelulare importante. În mediul aerob, oxigenul este acceptor al electronilor de la ferodoxină şi NO, ce reduce cu mult efectul metronidazolului. De aceea cu cât e mai mult oxigen în mediu, cu atât mai puțin metabolit activ se formează şi mai slab va fi efectul metronidazolului.

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE, REACȚIILE ADVERSE ALE DERIVAȚILOR NITROIMIDAZOLULUI

Indicațiile	Derivații nitroimidazolului se indică în: – trichomonază, giardioză (lamblioză), balantidiază, gardnenereloză; – amebiază toate formele, inclusiv dizenteria amebiană, amebiaza hepatică; – infecții anaerobe intraabdominale (abcese, peritonite), abcese cerebrale, meningită; pneumonii, abcese pulmonare, empiemul pleurei, endocardite, infecții ale oaselor, articulațiilor, pielii şi țesuturilor moi, capului şi gâtului, ale organelor bazinului mic, sepsis; – colita pseudomembranoasă (diareea produsă de Cl.dificile); – ulcer gastric şi duodenal (infecții cu H.pylori); – infecții mixte aerobe şi anaerobe (în asociere cu antibioticele); – profilaxia infecțiilor anaerobe în cadrul intervențiilor chirurgicale, ginecologice; – în practica stomatologică: în infecțiile anaerobe ale cavității bucale - gingivită acută şi cronică, gingivită acută ulcero-necrotică Vensan, stomatită aftoasă, cheilită, alveolită postextractivă, parodontită acută şi cronică, parodontita cu gingivită, maladii inflamatoare ale cavității bucale cauzate de proteze, periodontită şi abces periodontal (în tratamentul complex).
Contraindicațiile	Derivații nitroimidazolului sunt contraindicați în: - afecțiuni cerebrale organice; - maladii hepatice grave; - în sarcină (de evitat în I trimestru şi după naştere, inclusiv şi formele intravaginale); lactație; - asocierea cu disulfiram; hipersensibilitate la preparate.
Reacțiile adverse	Preparatele din grupa respectivă pot fi responsabile de: - dereglări digestive: anorexie, greață, gust amar şi metalic, vomă, diaree, dureri abdominale, creşterea tranzitorie a transaminazelor şi bilirubinei; - neurologice: cefalee, amețeli, excitabilitate, slăbiciune, nevrită, parestezii, vertij, ataxie, insomnie, depresie, encefalopatie, convulsii, crize epileptiforme; - reacții alergice: prurit, urticarie, erupții cutanate grave; - ocazional: neutropenie; - reacții de tip disulfiram (la asocierea cu alcoolul); - reacții mutagene şi cancerigene (la animalele experimentale). Metronidazolul cel mai frecvent provoacă: - cefalee, greață, anorexie, uscăciune şi gust metalic în gură, - mai rar – vomă, diaree, dureri abdominale; - din partea cavității bucale se pot constata glosită, stomatită, de regulă, cauzate de dezvoltarea candidozei; - acțiunea neurotoxică a metronidazolului se manifestă prin amețeli, slăbiciune, nevrită periferică, parestezii, ataxie, dereglări de coordonare, encefalopatie şi crize epileptice. În unele cazuri pot surveni neuropatii sensoriale ce necesită suspendarea preparatului, dar care se pot menține şi după suspendarea metronidazolului; - printre reacțiile alergice s-au determinat urticarie, bufeuri, prurit şi erupții; - s-au semnalat de asemenea: micțiune frecventă şi dureroasă, senzație de greutate în partea inferioară a abdomenului. Derivații nitroimidazolului pot provoca reacția antabus la utilizarea concomitentă a alcoolului sau încă 3 zile după suspendarea preparatelor. Aceasta se manifestă prin dureri abdominale, vomă, bufeuri şi cefalee. Deşi probabilitatea unei reacții grave de acest tip este mică, totuşi se recomandă de evitat utilizarea alcoolului. Din aceste considerente metronidazolul nu trebuie asociat cu disulfiramul deoarece pot surveni dereglări psihice şi confuzie. La utilizarea derivaților nitroimidazolului, posibilitatea dereglărilor hematologice este mică. Cel mai probabil poate fi neutropenie, care dispare după întreruperea administrării preparatelor. La utilizarea topică pot fi semnalate senzații de usturime, iritare, dureri, eliminări vaginale, candidoză vaginală şi orală.

FARMACOCINETICA DERIVAŢILOR NITROIMIDAZOLULUI

Parametrii	*Caracterizarea*
Absorbţia	- se absorb rapid şi complet din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate de 80-99%; - hrana nu influenţează absorbţia; - la administrarea intrarectală şi intravaginală metronidazolul se absoarbe cu o biodisponibilitate de circa 70%; - la utilizarea topică în cavitatea bucală, metronidazolul practic nu se absoarbe şi nu exercită acţiune sistemică;
Distribuţia	- concentraţiile terapeutice de 8-13 µg/ml se ating în 15-240 min. (majoritatea microorganismelor sunt sensibile la concentraţii sub 8 µg/ml) şi cresc liniar până la doze de 2 g; - la administrarea de 3-4 ori/zi metronidazolul se acumulează; - are un volum de distribuţie de 0,5-0,6 l/kg, aproape egal cu volumul apei din organism, din care cauză penetrează bine în toate ţesuturile şi lichidele organismului, inclusiv placentă (concentraţii mari în ţesuturile fătului), fluidul secretului vaginal şi seminal; se secretă în lapte (10-20% din plasmă), salivă; - în lichidul cefalorahidian şi creier, oase şi articulaţii asigură concentraţii terapeutice; - concentraţia în peretele intestinal este mai mare ca în lumen; - cuplarea cu proteinele plasmatice constituie 5-20%.
Metabolismul	- metronidazolul se metabolizează circa 50% în ficat prin oxidare cu formarea de metaboliţi, dintre care cel hidroxilat este de 2 ori mai puţin activ, dar care are un $T_{0,5}$ de 12 ore; - o parte din metaboliţi cu structură neidentificată pot colora urina în roşu-brun; - s-au determinat, de asemenea, conjugaţi ai metronidazolului cu acidul glucuronic; - sub influenţa microflorei intestinale poate avea loc formarea de metaboliţi prin reducerea metronidazolului; - inductorii enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina, prednisolonul, posibil alcoolul) intensifică oxidarea metronidazolului; - inhibitorii H_2 receptorilor (cimetidina etc.) inhibă metabolismul preparatului; - ornidazolul se supune intens metabolismului
Eliminarea	- metronidazolul se elimină circa 60-80% prin urină, doar 10% sub formă neschimbată, şi 15% prin scaun; - la eliminarea cu bila, în intestin se poate absorbi din nou; - $T_{0,5}$ – 6-14 ore.
Ornidazolul	- metaboliţii ornidazolului (circa 85%) se elimină prin urină (63%) şi/sau bilă (22%); - la administrarea prin perfuzie intravenoasă, concentraţia maximă se menţine o oră după suspendarea perfuziei, iar $T_{0,5}$ constituie 7,3 ore.

REGIMUL DE DOZARE AL DERIVAŢILOR NITROIMIDAZOLULUI

Preparatul	*Dozarea şi modul de administrare*
1	**2**
Metronidazol	**A. <u>Infecţii anaerobe</u>** I. <u>În infecţii grave</u> – la adulţi şi copii peste 12 ani – i/v perfuzie 500-1000mg iniţial, apoi câte 500mg (100ml) fiecare 8 ore. La copii sub 12 ani – 7,5 mg/kg (1,5 ml/kg) de 3 ori pe zi. Durata - circa 7 zile şi doar în abcese cerebrale mai mult. II. <u>Infecţii mai puţin grave</u> – oral 500mg 2-3 ori/zi la adulţi. La copii sub 12 ani – 250mg 2-3 ori/zi. III. <u>Cu scop profilactic</u> – adulţi şi copii peste 12 ani – 500-1000mg i/v perfuzie în ajun de intervenţia chirurgicală. În ziua intervenţiei şi următoarele zile – 500mg fiecare 8 ore. Peste 1-2 zile se trece la doze perorale de întreţinere (200-400mg intern).
Tinidazol	I. <u>Infecţii grave</u>– i/v perfuzie câte 800mg/zi, timp de 5-6 zile. II. <u>Infecţii mai puţin grave</u>– iniţial 2g, apoi 1g/zi. III. <u>Cu scop profilactic</u>–cu 12 ore înainte de intervenţie–i/v perfuzie 1,6g,sau 2g oral.

1	2
Ornidazol	I. Cu scop profilactic – înainte de intervenție – 0,5-1g, după operație – 500mg de 2 ori/zi, timp de 3-5 zile.
Metronidozol	**B. <u>Trichomonază vaginală</u>** Doze unice orale de 2g. Oral 250mg 2-3 ori/zi, timp de 7 zile, iar la femei, vaginal, un comprimat 500mg seara. La nevoie cura se poate repeta peste 4-6 săptămâni.
Tinidazol	O doză unică 2g (1g la copii între 6-12 ani) la adulți şi copii peste 12 ani, în timpul sau după masă. Repetarea tratamentului rareori este necesară
Nimorazol	Câte 500mg 2 ori/zi, timp de 6 zile sau 2g o dată/zi 1-2 zile.
Ornidazol	Câte 500mg 2 ori/zi, timp de 5 zile. Copii – 25mg/kg într-o priză.
Ornidazol	**C. <u>Giardioză</u>** 1. Adulți şi copii cu masa peste 35 kg – 1,5g o dată/zi, timp de 1-2 zile. 2. Copii sub 35 kg – 40 mg/kg/zi.
Metronidazol	2g o dată/zi, timp de 3 zile – adulți. Copii – sub 3 ani –400mg/zi. 3-7 ani – 600 mg/zi. 7-10 ani – 1000 mg/zi.
Tinidazol	O doză unică de 2g la adulți, copii 6-12 ani – 1g.
Tinidazol	**D. <u>Dizenteria amebiană</u>** 2g/zi, timp de 2-3 zile (în amebiaza hepatică - timp de 3-5 zile). Copii 6-12 ani – 1g/zi, 3 zile.
Metronidazol	750mg de 3ori/zi, timp de 5-10 zile (în amebiaza hepatică - timp de 10 zile) la copii – 35-30mg/kg/zi în 3 prize. La purtătorii asimptomatici eficacitatea relativ slabă.
Metronidazol	**E. <u>Balantidiază</u>** În caz de neeficacitate a tetraciclinei, 750 mg de 3 ori/zi, timp de 5 zile.

FARMACOCINETICA DERIVAȚILOR NITROIMIDAZOLULUI

Preparatul	***Absorbția, biodisponibili-tatea (%)***	***Distribuția***	***Cupla-rea cu proteine-le (%)***	***Concent-rația maximă (C_{max})***	***Eliminarea neschim-bată (%)***	***$T_{0,5}$***
Metronidazol	rapidă şi completă, 90-100%	lichidul cefalorahidian, creier, bilă, abcese, placentă, lapte, urină etc.	5-20%	3 ore	10-20%	8 ore
Tinidazol	bună	urină, placentă			50%	10-12 ore
Ornidazol	Bună, 90%	lichidul cefalorahidian, alte lichide şi țesuturi, urină	15%	3 ore	4%	≈ 13 ore
Nimorazol	bună	secretul vaginal		3 ore		
Metabolismul						
Metronidazol	Se metabolizează intens, cu formarea de mai mulți metaboliți prin oxidare, apoi se poate conjuga cu acidul glucuronic. O parte din metaboliți sunt activi (cei cu caracter acid şi alcoolic) contribuie la acțiune (circa 50-30% din cea a preparatului inițial). În 24 ore se elimină circa 35-65%.					
Ornidazol	Se supune intens metabolismului. Metaboliții (circa 85%) se elimină prin urină (63%) şi scaun (22%).					

DERIVAȚII CHINOXALINEI

Derivații chinoxalinei sunt preparate chimioterapice sintetice cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică față de flora bacteriană.

Preparatele	***Spectrul de acțiune***	***Indicațiile***
Chinoxidina **Dioxidina**	Proteus P.aeruginosa Klebsiella Bac.Fridlender E.coli Salmonella Staphylococcus Streptococcus Clostridium antracis	- procese purulente abdominale, - pielite, - pielocistite, - colecistite, - colangite, - abces pulmonar, - empiem pulmonar, - septicemie gram "-".

Particularitățile de utilizare	
1. Chinoxidina	Se indică câte 0,25 de 3-4 ori/zi, după masă. Concentrația maximă peste o oră, cu o durată în ser de 5 ore, iar în urină – 9 ore.
2. Dioxidina	- Este mai puțin toxică ca chinoxidina şi poate fi utilizată i/v în caz de sepsis (îndeosebi provocat de stafilacoci şi bacilul piocianic); - I/v se foloseşte soluția 0,5% în 5% glucoză sau ser fiziologic cu o doză de 0,6-0,9g. Inițial, se face o probă cu 10ml. Peste 3-6 ore, la lipsa frisoanelor, cefaleei - se continuă. - Soluția 1% numai la adulți pentru spălăturile vezicii urinare după cateterizare. În alte cavități - de la 10 la 50ml.
Reacțiile adverse	- dereglări dispeptice, cefalee, amețeli, frisoane, fibrilații musculare.

DERIVAȚII 8 – OXICHINOLINEI

Derivații 8-oxichinolinei sunt preparate chimioterapice sintetice cu acțiune antibacteriană, antiprotozoică, antimicotică sistemică şi locală.

Preparatele	***Spectrul de acțiune***	***Mecanismul de acțiune***
A. <u>Cu acțiune intestinală</u> - clorchinaldol, - cliochinol, - diiodoxochinolina, - tilbrochinol	**Cliochinolul:** - dermatofiți (microsporum şi trichophiton); - candide; - coci gram-pozitivi (stafilococi, enterococi). **Clorchinaldolul:** - flora gram-pozitivă: streptoocul piogen, stafilococi, corinebacterii; - gram-negativă: proteus, salmonele, şighele, colibacili, bacilul piocianic; - protozoare (ameba, giardia); - fungi (candida). Nu influențează flora intestinală şi vaginală normală, dar o inhibă pe cea din disbacterioze. **Tilbrochinolul** este un antiprotozoic.	1. Inhibă sinteza ADN bacterian posibil ARN şi ca urmare – a proteinelor (ef.bacteriostatic) 2. Complexarea cu ionii metalelor, ce sunt strict necesari pentru activitatea enzimelor m/o (ef.bactericid).
B. <u>Cu acțiune resorbtivă</u> - nitroxolina	colibacili, streptococi, corinebacterii, enterococi, salmonele, şighele, bacilul influenței, gonococi, ureaplasme, micoplasme, candida, uneori – proteus, stafilococi.	
C. <u>Cu acțiune topică</u> - clorchinaldol, - cliochinol	bacteriile gram pozitive şi gram negative, ameba, trichomonada, giardia, fungi.	

NITROXOLINA

Indicaţiile şi regimul de dozare	***Contraindicaţiile***	***Reacţiile adverse***
1) infecţiile urinare acute şi cronice (uretrite, cistite, pielite, pielonefrite, prostatite); 2) profilaxia complicaţiilor infecţioase după proceduri diagnostice şi curative (cateterizarea, cistoscopia), după intervenţiile chirurgicale pe rinichi şi căile urinare. Nitroxolina se administrează câte 0,1g de 4 ori pe zi, în timpul mesei (sau 5-8mg/kg). In cazuri grave, doza pentru o priză se dublează şi se indică de regulă de 2-3 ori/zi. Durata curei este de 2 săptămâni. Tratamentul se poate repeta la un interval de 2 săptămâni	1. afecţiuni renale cu oligurie sau anurie; 2. maladii grave ale ficatului; 3. cataractă; 4. nervite, polinervite; 5. deficit de G-6-PDH; 6. graviditatea (semestrului III); 7. sensibilitatea la chinoline. **Farmacocinetica** - se absoarbe bine din tubul digestiv; - se distribuie rapid din sânge în urină; - nu se metabolizează; - se elimină sub formă neschimbată prin urină; - concentraţii bacteriostatice minime după o singură priză de 0,1 se menţin timp de 3 ore, iar după 0,4g – 7 ore.	1. uneori – greaţă, vomă, micşorarea apetitului; 2. f.rar – erupţii cutanate; 3. ocazional: - parestezii; - polinervite; - afectarea nervului oculomotor; - mielopatie; - tahicardie; - ataxie, cefalee, - dereglări hepatice; 4. colorarea urinei în oranj-galben.

CLORCHINALDOL, CLIOCHINOL

Indicaţiile şi regimul de dozare	***Contraindicaţiile***	***Reacţiile adverse***
Clorchinaldol, cliochinol: a) infecţiile tractului gastro-intestinal: - enterite, enterocolite; - dispepsiile acute sau trenante; -salmoneloze; - toxico-infecţii alimentare; - dizenteria bacteriană sau amebiană, - giardoză (lamblioză); - disbacterioze intestinale; - infecţii micotice intestinale; b) infecţiile ginecologice (vaginite, vaginoze); c) infecţiile pielii: -plăgi infectate, plăgi de decubit; - micoze cutanate. Tilbrochinolul se utilizează în: -diareea acută infecţioasă (în cazul excluderii invaziei cu helminţi); - amebiaza intestinală cronică (în asociere cu preparatele ce acţionează asupra formelor tisulare); - la purtătorii de amebe; - în profilaxia diareei la aflarea în zonele endemice; - diareea călătorilor. Clorchinaldolul: - în infecţiile intestinale se indică la adulţi - câte 200-600 mg sau 250 mg de 3 ori /zi, după mese (maximum 1200 mg/zi), iar la copii - câte 5-10 mg/kg/zi (maximum 15 mg/kg/zi), timp de 5-10 zile. -În infecţiile vaginale comprimatele se introduc profund în vaguin, de regulă, pe seară, înainte de somn, pe parcursul a 7 zile. - Tilbrochinolul se indică individual, în dependenţă de patologie.	- hipersensibilitate la preparat - insuficienţa renală sau hepatică, - insuficienţa cardiacă gravă, - primul trimestru al graviditaţii, - afecţiunile glandei tiroide. **Farmacocinetica** Preparatele se absorb limitat, (sub 25%) din tubul digestiv şi nu realizează concentraţii sistemice eficace.	La administrarea internă a clorchinal-dolului şi preparatelor similare sunt posibile: - dereglări dispeptice: disconfort gastric, greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale; - dereglări neurologice: cefalee, neuropatie periferică, afecţiuni ale nervului optic; - reacţii alergice: erupţii, prurit, febră; -mielopatie, tahicardie; -fenomene de iodism, ocazional o creştere uşoară a glandei tiroide, -la utilizarea intravaginală pot fi senzaţii de usturime şi prurit. -la aplicarea topică – reacţii alergice, senzaţii de usturime.

DERIVAȚII DE OXAZOLIDINDIONE

Derivații oxazolidindionelor sunt preparate antibacteriene sintetice, cu un mecanism unical de acțiune față de germenii gram-pozitivi cu polirezistență.

Parametrii	*Caracterizarea oxazolidindionelor*
1	**2**
Preparatele	**Din această grupă fac parte linesolidul şi eperesolidul.**
Spectrul de acțiune	Oxazolidindionele sunt active față de: a)flora aerobă gram-pozitivă: stafilococi: S.aureus, S.epidermidis şi S.spp.) meticilinsensibili, meticilinrezistenți şi vancomicinrezistenți; streptococci: Str.pyogenes, Str.pneumoniae, Str.viridans, inclusiv rezistenți la antibiotice; enterococi (E.faecalis, E,faecium), inclisiv vancomicinrezistenți; corinebacterii (Corynebacterium spp.), bacili (Bacillus spp.),;listerii (Listeria monocytogenes) şi nocardii (Nocardia spp.); b) flora anaerobă: clostridii (Cl.perfringens, Cl.difficile); peptostreptococi (Peptostreptococcus spp.); fuzobacterii (Fusobacterium meningosepticum), prevotele (Prevotella spp.); bacteroizi (Bac.fragilis). Bacteriile gram-negative (H.influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Neisseria gonorrhoeae) sunt moderat sensibile in vitro (concentrațiile inhibitorii oscilează între 4-16 mg/l). Agenții patogeni: E.coli, Ps.aeruginosa, Proteus spp., Acinetobacter, Citrobacter etc. sunt rezistenți. Linesolidul, in vitro, în concentrații minime inhibitorii 1-4 mg/l manifestă un efect postantibiotic timp de 0,6-3,9 ore.
Mecanismul de acțiune	Preparatele din această grupă sunt inhibitori selectivi ai sintezei proteinelor. Linesolidul inhibă sinteza proteinelor la stadiile precoce de translare, prin cuplarea cu subunitățile 30S şi 50S ale ribozomilor celulelor microbiene, prin blocarea includerii ARN-t, preîntâmpină formarea complexului inițiator al subunității 70S, cu dereglarea translării proteinelor. Față de majoritatea microbilor manifestă efect bacteriostatic, iar față de streptococi şi anaerobi – bactericid. Oxazolidindionele, la concentrații de 2-4 ori mai mici decât concentrațiile minime inhibitorii, inhibă expresia factorilor virulenței eliberați de S.aureus şi Str.pyogenes; reduc producerea alfa-hemolizinei şi coagulazei de S.aureus; precum şi streptolizinei şi ADN-azei de Str.pyogenes.
Indicațiile	Oxazolidindionele sunt utilizate preponderent în infecțiile provocate de flora gram-pozitivă aerobă şi anaerobă: - infecțiile stafilococice (cu polirezistență); - infecțiile enterococice (cu polirezistență); - infecțiile streptococice (cu polirezistență), de regulă nosocomiale, confirmate bacteriologic. Aceste infecții pot fi de diferită localizare (respiratorii, urinare, ale pielii şi țesuturilor moi, oaselor, endocardite, sepsis etc.). La prezența infecției gram-negative, confirmate sau presupuse, se pot asocia cu antimicrobienele active față de aceşti germeni.
Regimul de dozare	Linesolidul (comprimate 0,4g şi 0,6g) la adulți: se poate administra intern, indiferent de masa corpului, câte 600 mg fiecare 12 ore, iar la copiii peste 5 ani (granule pentru suspensie a 100mg/5 ml) - câte 10 mg/kg (fără a depăşi 600 mg), fiecare 8-12 ore. Concentratul din pachete (100 ml, 200 ml şi 300 ml câte 2mg/ml sau soluția de 0,2%) se introduce intravenos prin perfuzie, timp de 20-30 min., câte 600 mg la fiecare 12 ore, iar la copii - câte 10 mg/kg, fără a depăşi doza de 600 mg la 8-12 ore.
Contraindicațiile şi precauțiile	Linesolidul este contraindicat sau se utilizează cu precauție: - la pacienții cu anemie şi trombocitopenie; - în timpul gravidității şi lactației (după indicații stricte); - în caz de alergie la preparat.

1	2	
Reacţiile adverse	La administrarea linesolidului reacţiile adverse sunt rare şi minore, nu necesită suspendarea tratamentului. Printre reacţiile adverse (în ordine descrescândă) se pot constata:	
	- geaţă, vomă şi diaree; - modificarea culorii limbii; - candidoză bucală; - dureri în locul injectării;	- enterocolită pseudomembranoasă provocată de Cl.difficile; - trombocitopenie; - cefalee, insomnie, ameţeli; - erupţii cutanate.
Farmacoci-netica	La administrarea internă linesolidul : - se absoarbe rapid cu o biodisponibilitate de 100%; - Cmax. peste 1-2 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice constituie 31%; - volumul aparent de distribuţie (Vd) este egal cu 40-50 ml/kg; - difuzează în toate lichidele şi ţesuturile organismului, inclusiv penetrează prin bariera hematoencefalică în inflamaţii, miocard, valvulele cardiace; - se metabolizează prin oxidare, fără participarea izoenzimelor citocromului P-450, cu formarea a 2 metaboliţi puţin activi; - se elimină prin urină şi scaun, circa 80-85% după o singură doză şi circa 7-12% timp de 7 zile; - perioada de înjumătăţire constituie 4,5-5,5 ore la adulţi şi 3-3,7 ore la copii.	

DERIVAŢII TIOSEMICARBAZONEI ŞI PREPARATELE ASEMĂNĂTOARE

Preparatul	*Caracterizarea grupei*
Derivaţii tiosemicarbazonei	
Ambazonă	- Posedă acţiune bacteriostatică faţă de streptococul hemolitic şi viridans, pneumococ. - Se indică în infecţiile acute ale cavităţii bucale şi faringelui (faringite, tonzilite, stomatite) cu scop de profilaxie şi tratament. - Se administrează la copii de la 3 la 7 ani câte un comprimat de 3 ori/zi, iar la adulţi câte un comprimat de 3-5 ori/zi, peste 15-20 min. după masă. Preparatul se menţine în cavitatea bucală până la dizolvare, urmând ca pe parcursul a 3 ore să nu se ingereze lichid şi alimente. - Dintre reacţiile adverse se pot constata reacţii alergice sub formă de erupţii cutanate.
Preparatele asemănătoare	
Falimint **Fitosept** **Cameton** **Camfomen** **Septolete** **Laripront** **Hexaliz**	**A. pot exercita următoarele acţiuni:** - anestezică locală (faliment, hexaliz); - antiseptică (falimint, fitosept, cameton,camfomen, septolete, eripront, hexaliz) - antitusivă (falimint, septolete); - dezodorantă (fitosept, septolete, laripront, hexaliz); - antiinflamatoare (cameton, camfomen, septolete, laripront, hexaliz); - regeneratoare (fitosept); - antivirală (laripront); - hemostatică (laripront, fitosept). **B. Preparatele se indică în:** - afecţiuni inflamatorii şi infecţioase ale cavităţii bucale, laringelui şi faringelui - infecţii respiratorii acute însoţite de modificarea tembrului vocii (răguşeală) (septolete, fitosept), - miros neplăcut din gură (septolete, laripront, hexaliz, fitosept, falimint); - rinite (cameton, camfomen); - paradontoză (fitosept); - combustii, ulceraţii ale mucoasei cavităţii bucale (fitosept); - tuse iritantă, neproductivă (falimint, septolete); - pregătirea pentru investigaţii instrumentale în cavitatea bucală.

PREPARATELE ANTISPIROCHETOASE

Sifilisul, o maladie cronică, cunoscută din cele mai vechi timpuri are ca agent patogen o spirochetă - Treponema palidum. În evoluția bolii se cunosc 4 perioade: primară, secundară, terțiară, cuaternară.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTISPIROCHETOASE

Grupele de antispirochetoase	***Preparatele***
A. Preparatele utilizate în tratamentul sifilisului	**I. Antibiotice:** a) de elecţie: • benzilpenicilină, • benzatinbenzilpenicilină, • procainbenzilpenicilină, b) de rezervă: • cefalosporine - cefazolină, ceftriaxonă; • macrolide - eritromicină, azitromicină; • tetracicline – doxiciclină. **II. Preparate de bismut**: biiochinol, bismoverol.
B. Preparatele utilizate în tratatmentul leptospirozelor	De elecție: benzilpenicilină; De rezervă: tetraciclină, doxiciclină, eritromicină.
C. Preparatele utilizate în tratamentul tifosului recurent	De elecție: tetraciclină, doxiciclină; De rezervă: eritromicină, benzilpenicilină.

PENICILINELE BIOSINTETICE: benzilpenicilina, benzatinbenzilpenicilina

Benzilpenicilina sau penicilina G este o penicilină naturală, obținută din Penicillium chrysogenum. Spectrul antibacterian, relativ îngust, cuprinde coci gram-pozitiv, coci gram-negativ, bacili gram-pozitiv, spirochete şi actinomicete.

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru microorganismele sensibile sunt cuprinse între 0,004 şi 0,6 μg/ml sau 0,066-1 unitate/ml, cele bactericide sunt de 2-6 ori mai mari.
Procain penicilina G este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina. Este un preparat de tip retard care se absoarbe lent din locul injecției intramusculare.

Benzatinbenzilpenicilina, o sare a benzilpenicilinei cu dibenziletilendiamina, este un preparat retard cu acțiune mai prelungită decât procain penicilina G.

PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ALE PENICILINEI G ŞI FORMELOR EI RETARDATE

Mecanismul de acțiune	Benzilpenicilina se leagă de proteinele membranare specifice cu inactivarea ulterioară a unor enzime-transpeptidaze importante în consolidarea peretelui bacterian prin formarea unei rețele de legături încrucişate. În plus, penicilinele favorizează funcția unor enzime autolitice. Peretele deficitar şi procesul litic fac ca celulele bacteriene situate în mediul izoton să devină vulnerabile la forțele osmotice externe.
Particularitățile farmacocinetice	Benzilpenicilina, sub formă solubilă de sare sodică sau potasică, se absoarbe repede din locul injectării i/m, realizând concentrația plasmatică maximă în 15-30 minute. După administrarea a 300.000 U concentrația plasmatică maximă este de 6-9 U/ml, scăzând la 0,2 U/ml după 4-5 ore. $T_{½}$ plasmatic este de 30 minute – 1 oră. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 60%. Se distribuie în tot organismul. Trece uşor bariera placentară. Benzilpenicilina se elimină repede pe cale renală. Metabolizarea este un fenomen secundar, fiind limitată de eliminarea rapidă prin rinichi. Doza de 600.000 U de procainpenicilină G realizează în 1-3 ore o concentrație plasmatică maximă de 2 U/ml, care după 16 ore scade la 0,2 U/ml, concentrație încă activă. $T_{½}$ plasmatic depăşeşte 12 ore. Benzatinbenzilpenicilina realizează concentrații plasmatice mici, dar durabile. La injectarea i/m a 600.000 U, concentrația maximă, de 0,2 U/ml, se menține timp de 12 ore, iar concentrația minimă activă de 0,03 U/ml – circa 14 zile, după 1.200.000 U concentrația minimă activă se menține 17-21 zile. $T_{½}$ plasmatic al benzatinbenzilpenicilinei depăşeşte 24 ore.
Reacțiile adverse	Principalele reacții adverse sunt de natură alergică (incidența – 1% la persoanele fără antecedente alergice la peniciline şi 10-15% la cei cu antecedente alergice la peniciline). Cele mai frecvente manifestări a alergiei sunt urticaria şi eritemul (circa 60% din totalul reacțiilor alergice). Rar pot fi erupții purpurice, erupții buloase, reacții cutanate grave de felul sindromului Stevens-Johnson. Mai pot fi reacții de tip boala serului, reacții pulmonare infiltrative cu eozinofile. Manifestarea cea mai gravă a alergiei la peniciline este şocul anafilactic a cărui incidență este de circa 0,02%, 10% din cazuri evoluează letal. Un efect nedorit particular este reacția Herxheimer (reacția de acutizare, de bacterioliză), care poate apărea în primele zile de tratament cu penicilină a sifilisului florid, cardioaortic, al gravidelor şi congenital. Manifestările constau în febră, frisoane, cefalee, mialgii, artralgii, reactivarea leziunilor sifilitice şi durează 1-3 zile. Au fost semnalate şi reacții grave cu colaps şi chiar evoluție letală. Fenomenele sunt atribuite eliberării masive de endotoxine prin distrugerea unei cantități mari de treponeme. Pentru a preveni această reacție se recomandă începerea tratamentului cu doze mici de antibiotic.
Interacțiunile medicamentoase	În caz de asociere a sării potasice de benzilpenicilină cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensina II, cu diureticele economisitoare de potasiu, cu alte preparate ce conțin potasiu sunt posibile acumulări excesive de potasiu cu hiperpotasiemie, în special la bolnavii cu insuficiență renală. În caz de administrare concomitentă a metotrexatului şi a penicilinelor, clearance-ul metotrexatului poate fi diminuat iar toxicitatea lui poate creşte datorită competiției pentru secreția tubulară. În caz de administrare asociată a probenicidului şi a penicilinelor este diminuată secreția tubulară a penicilinelor cu creşterea concentrației plasmatice a lor şi lungirea $T_{0,5}$ în plasmă.

PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ALE ANTIBIOTICELOR DE REZERVĂ ÎN MEDICAȚIA SIFILISULUI – vezi compartimentul "Antibiotice"

PREPARATELE DE BISMUT (BIIOHINOL, BISMOVEROL)

Mecanismul de acțiune	Acțiunea spirochetostatică se datorează blocării grupărilor sulfhidrice a sistemelor enzimatice din celulele microbiene cu dereglarea metabolismului microbian şi frânarea multiplicării celulelor.
Particularitățile farmacocinetice	Se absorb foarte lent din locul injectării (se administrează i/m cu un ac lung). În organism bismutul se repartizează foarte neuniform, depozitându-se în ficat, splină, rinichi, peretele intestinal. Trec şi în sistemul nervos central acționând asupra spirochetelor de acolo. Se elimină din organism prin rinichi (50%), prin tractul gastrointestinal şi glandele sudoripare.
Reacțiile adverse	Poate apărea lizieră albastră pe gingii în urma depunerii bismutului sulfuros, hipersalivație, colită, uneori icter, dermatite însoțite de prurit, rareori-nevrita nervului trigeminus, polinevrite.
Contraindicațiile	Afecțiuni renale, afecțiuni hematologice, diateze hemoragice, stomatite, tuberculoză, forma gravă.

ANTISPIROCHETOASELE

Denumirea comună internațională	***Sinonime***	***Formele de livrare***
Benzilpenicilină (sodică, potasică)	Penicilină G, Angicilline, Capicillin, Cilipen, Cosmopen, Crystacillin, Crystapen, Novopen	Pulbere injectabilă în flacoane a 250.000 U, 500.000 U, 1.000.000 U, 5.000.000 U, 10.000.000 U.
Procain benzilpenicilină	Efitard, Fortepen, Procaine Penicillin G_3 mega	Pulbere injectabilă în flacoane a 800.000 U, 1.000.000 U, 2.000.000 U, 4.000.000 U.
Benzatin benzilpenicilină	Durapen, Extencilline, Moldamin, Retarpen	Pulbere injectabilă în flacoane a 1.200.000 U, 2.400.000 U
Biiochinol		Suspensie injectabilă în flacoane 100ml
Bismoverol		Suspensie injectabilă în flacoane 100ml

PREPARATELE ANTITUBERCULOASE

Preparatele antituberculoase includ chimioterapice de sinteză şi antibiotice cu acţiune selectivă bactericidă sau bacteriostatică asupra micobacteriilor tuberculoase situate extra- şi intracelular, aflate la diferite etape de dezvoltare.

Micobacteriile sunt microorganisme acido-rezistente cu un conţinut specific de lipide şi acizi, se caracterizează prin latenţă metabolică, dezvoltarea rapidă a rezistenţei, localizare în leziuni greu accesibile, prezenţa uneori sub forme atipice.

CLASIFICAREA ANTITUBERCULOASELOR

I. După proveniență

Grupele de preparate	*Preparatele*
A. Antibiotice	1. Ansamicinele: rifampicina, rifabutina, rifamicina, rifaximina, rifalazil 2. Aminoglicozidele: streptomicina, kanamicina, amikacina 3. Diverse: cicloserina, viomicina, capreomicina
B. Preparate sintetice	1. Derivații hidrazidei acidului izonicotinic: isoniazida, ftivazida, metazida, opiniazida, fenazida 2. Derivații de butanol: etambutol, 3. Derivații nicotinamidei: pirazinamida, etionamida, protionamida 4. Fluorchinolonele: ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina 5. Diverse: acidul aminosalicilic, tioacetazona
C. Preparate combinate	Rifampicina+izoniazida – rimactazid, rifinag, tibinex etc. Rifampicina+izoniazida+piridoxina – rifacomb etc. Rifampicina+izoniazida+etambutol – mairin, act-3 etc. Rifampicina+izoniazida+pirazinamida – macox ZH, zucox, tricox, rifacomb plus, rinizid forte DT, p-cinex etc. Rifampicina+izoniazida+pirazinamida+etambutol – mairin P, act-4, rucox-4 etc. Rifampicina+izoniazida+pirazinamida+etambutol+piridoxina – repin B6 etc. Izoniazida+pirazinamida – ftizoetam etc.

II. După utilizarea terapeutică

Grupele de preparate	**Preparatele**
A. **Majore sau de prima elecție** – foarte active, difuzează larg în organism, inclusiv în leziunile cazeoase, sclerificate şi spațiile intracelulare, posedă efecte adverse în general mai reduse:	izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă, streptomicină, preparatele combinate
B. Minore sau de rezervă - active asupra mutanților rezistenți la antituberculoasele majore, variabil penetrează intralezional, intracelular, manifestă reacții adverse mai toxice ca cele de elecție:	ftivazidă, metazidă, opiniazidă, fenazidă, rifabutină, rifamicină, rifaximină, kanamicină, cicloserină, viomicină, capreomicină, etionamidă, protionamidă, (PAS-ul) acid aminosalicilic, tioacetazonă, lomefloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacină

III. După eficacitate (Uniunea Internaţională de tuberculoză)

A. Cele mai eficiente:	**B. Eficiente:**	**C. Puțin eficiente:**
izoniazidă, rifampicină	streptomicină, etambutol, pirazinamidă, ftivazidă, metazidă, opiniazidă, kanamicină, amikacină, rifabutină, rifamicină, rifaximină, cicloserină, viomicină, capreomicină, ofloxacină, ciprofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacină	acid aminosalicilic, tioacetazonă

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE

Mecanismele de acţiune	*Preparatele*
1. inhibarea sintezei acizilor graşi, precursori ai acidului micolic- constituient major al peretelui bacilului Koch	isoniazidă, ftivazidă, metazidă, opiniazidă, fenezidă etc.
2. împiedicarea sintezei proteinelor prin: **a) formarea unui complex stabil cu ARN-polimeraza ADN-dependentă şi în aşa fel se oprimă iniţierea sintezei ARN** **b) influenţarea subunităţii 30 S a ribozomilor** **c) diverse mecanisme**	rifampicină, rifabutină, rifaximină; streptomicină, kanamicină, amikacină etionamidă,protionamidă, capreomicină, viomicină
3. inhibarea sintezei peretelui celular	cicloserină
4. inhibarea ADN-girazei şi ADN-topoizomerazei	lomefloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacină
5. inhibarea sintezei acidului folic prin antagonism competitiv cu acidul paraaminobenzoic	acid aminosalicilic

MECANISMELE DE ACŢIUNE ŞI INDICAŢIILE ANTITUBERCULOASELOR MAJORE

Preparatele	*Mecanismele de acţiune*	*Indicaţiile*
Isoniazida **Ftivazida** **Metazida** **Opiniazida**	Inhibiţia sintezei acizilor nucleici şi acidului micolic din membrana bacilului Koch. Isoniazida, în condiţii aerobe este oxidată în acid izonicotinic, care este captat intens în locul nicotinamidei în NAD, inhibând astfel procese metabolice importante ale microbului. Preparatul poate provoca efect: bactericid faţă de micobacteriile aflate în faza de proliferare; bacteriostatic faţă de agenţii cu metabolism mai puţin activ.	tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare active; profilaxia tuberculozei;
Etambutol	Se consideră că preparatul dereglează metabolismul microbian, ducând la efecte degenerative, precum inhibiţia sintezei ARN.	tratamentul tuberculozei (în asociaţii).
Rifampicina **Rifabutina** **Rifaximina** **etc.**	Împiedică sinteza proteinelor prin formarea unui complex stabil cu ARN-polimeraza ADN-dependentă şi în aşa fel se oprimă iniţierea sintezei ARN. Ca rezultat se dezvoltă un efect bactericid, îndeosebi faţă de micobateriile cu diviziune rapidă.	tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare (în asociaţii); tratamentul leprei (în asociere cu o sulfonă).
Streptomi-cina **Canamicina**	Inhibă sinteza proteinelor, influenţând asupra subunităţii 30S a ribozomilor, cu dezvoltarea unui efect bactericid, îndeosebi faţă de germenii extracelulari, neinfluenţând asupra celor intracelulari.	tratamentul tuberculozei (obligator în asociere cu alte antituberculoase).

ANSAMICINELE

Parametrii	*Caracterizarea ansamicinelor*
1	**2**
Preparatele	Din această grupă fac parte: rifampicina, rifabutina, rifalazil, rifamicina, rifaximina. Ca preparat antituberculos major se foloseşte doar rifampicina
Spectrul de acțiune	Sunt antibiotice cu spectru larg de acțiune şi cuprind: - micobacterii - M.tuberculosis, M.kansasii, M.leprae; - coci gram-pozitiv – Str.pyogenes, Str.pneumoniae, Staph. aureus (inclusiv, meticilin şi vancomicin rezistenți), Staph.epidermidis, Enterococcus; - bacili gram pozitiv – Clostridium dificile; - coci gram negativ – N.gonorrhoeae, N.meningitidis; - bacili gram negativ – E.coli, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Legionella pneumoniae, H.influenzae; - chlamidii; - poxvirusuri. Preparatele sunt considerate unele din cele mai active față de micobacterii. Astfel, concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru M.tuberculosis este cuprinsă între 0,005 şi 0,2 μg/ml (majoritatea tulpinilor sunt inhibate la CMI de 0,1 μg/ml), iar pentru M.kansasii este de 0,1-1 μg/ml.
Mecanismul de acțiune	- rifampicina şi preparatele similare împiedică sinteza proteinelor datorită formării unui complex cu subunitatea beta a ARN-polimerazei ADN-depepndente cu blocarea consecutivă a inițierii procesului de formare a ARNm şi respectiv sinteza proteinelor; - ansamicinele prin acest mecanism provoacă un efect bactericid şi sunt îndeosebi active față de germenii cu diviziune rapidă; - rifampicina poate manifesta acțiune bactericidă şi față de micobacteriile cu perioade scurte de activitate metabolică sau de creştere; - preparatul este activ față de micobacteriile extracelulare şi cele aflate în fagocite; - poate să sterilizeze țesuturile infectate, cavitățile şi sputa. **Rezistența la ansamicine:** - rezistența primară este foarte rară; - rezistența secundară se dezvoltă rapid atât in vitro, cât şi in vivo, îndeosebi în cazul monoterapiei (circa peste 45 zile); - rezistența se datorează unei mutații care alterează sinteza ARN-polimerazei ADN-dependente; - uneori ea poate fi determinată de un alt mecanism – imposibilitatea de a penetra în celulele bacteriene.
Indicațiile şi regimul de dozare	Rifampicina este utilizată preponderent pentru: - tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare (de elecție în cea extensivă sau cavitară) în asociație cu alte antituberculoase – izoniazida, etambutolul, pirazinamida, streptomicina; - în aceste cazuri, preparatul se administrează intern, în doza de 10 mg/kg dar nu mai mult de 600 mg, zilnic sau 3 zile/săptămână, într-o singură priză la distanță de mese. În cazurile grave se poate administra prin perfuzie intravenoasă lentă (rifampicina sodică) în doza de 10 mg/kg/zi. Alte indicații pentru rifampicină pot fi: - endocardita stafilococică - în asociere cu gentamicina sau vancomicina (în formele complicate cu abcese miocardice, renale sau cerebrale sau pentru sterilizarea valvulelor cardiace protetice); - osteomielita şi artrita septică cu stafilococul aureu (în asociație cu cefazolina sau un aminoglicozid); - septicemii cu germeni gram – negativ rezistenți la alte antibiotice; - pneumonia cu legionela (în asociație cu macrolidele); - lepra (în asociere cu dapsona şi clofazimina); - profilaxia meningitei meningococice (pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici)

1	2
Indicaţiile şi regimul de dozare	- profilaxia infecţiei cu H.influenzae tip B la copii contacţi. În infecţiile severe cu microfloră gram-pozitivă sau gram-negativă se recomandă rifampicina în doze de 30 mg/kg/zi, în două prize, iar în cele extreme prin 2 perfuzii a câte 15 mg/kg. Pentru profilaxia meningitei meningococice la adulţi se recomandă câte 600 mg de 2 ori/zi, iar la copii - 10 mg/kg de 2 ori/zi, timp de 2 zile.
Contraindi-caţiile şi precauţiile	Rifampicina este contraindicată în: - insuficienţă hepatică; - insuficienţă renală; - porfirie; - I trimestru de graviditate; lactaţie; - icter; hepatită infecţioasă (pe parcursul a unui an); - hipersensibilitate la preparat. Preparatul se va folosi cu precauţie în: - boli hepatice în antecedente; - alcoolism; - vârsta înaintată; - asociere cu medicamente hepatotoxice (inclusiv isoniazida) sau care se metabolizează în ficat (datorită inducţiei enzimatice).
Farmacoci-netica	Rifampicina: - se absoarbe complet; - alimentele şi acidul aminosalicilic reduc biodisponibilitatea, din care considerente preparatul se indică la distanţă de mese; - concentraţia maximă după o doză de 600 mg se atinge peste 1-4 ore şi constituie 6-32 µg/ml; - se distribuie larg în organism, Vd constituie 1 l/kg; - crează concentraţii superioare celor plasmatice în pulmoni, ficat, bilă şi urină. Nivele terapeutice se ating în exudatul pleural, lichidul ascitic, lichidul cavitar, oase, ţesuturile moi; - penetrează în lapte, în cazeumul tuberculos şi abcesele stafilococice; - în condiţiile unui meninge normal penetrarea este neînsemnată, dar ea creşte la bolnavii cu meningită, când se ating concentraţii de 1 µg/ml; - cuplarea cu proteinele plasmatice este de circa 90%; - se supune dezacetilării în ficat, iar metabolitul păstrează activitatea antituberculoasă. - produsele dezacetilate ajung în bilă cu eliminarea în intestin de unde se reabsorb într-o proporţie redusă cu participare în circuitul enterohepatic; - eliminarea se face preponderent prin scaun şi doar circa 30% se excretă prin urină, dintre care 7% sub formă neschimbată; - $T_{0,5}$ în plasmă este iniţial 3-5 ore, micşorându-se ulterior la 2-3 ore; - în insuficienţă hepatică, şi mai puţin în cea renală, există un risc de cumulare din care cauză dozele se reduc (aproximativ cu 50%).

1	2
Reacțiile adverse	**Hepototoxicitatea** se caracterizează prin: - creşterea transaminazelor (circa 14%); - hepatită cu icter (până la 1%), de regulă cu evoluție uşoară şi reversibilă şi doar în unele cazuri cu carcater sever; - riscul afecțiunii hepatice creşte la pacienții cu maladii hepatice prealabile, alcoolism, la asocierea cu medicamente potențial hepatotoxice, hipoalbuminemie (creşte nivelul fracției libere), precum şi la vârstnici. În cazul afecțiunilor cu insuficiență hepatică se recomandă a micşora doza până la 5 mg/kg; - este necesar controlul sistematic al funcțiilor ficatului; - acțiunea hepatotoxică poate fi redusă prin folosirea hepatoprotectoarelor (fosfolipide esențiale, silimarină, metionină etc.). **Dereglări digestive**: - discomfort gastric, greață, vomă, dureri abdominale, diaree (survin la circa 1-2% şi pot fi evitate prin administrarea în timpul mesei, dar în acest caz se reduce absorbția rifampicinei). **Reacții alergice**: în mai puțin de 1% din cazuri se pot dezvolta: - prurit, hiperemie, erupții cutanate, febră, eozinofilie, edem Quincke, purpură (rar). **Neurologice**: oboseală, somnolență, cefalee, amețeli, ataxie, confuzie. Din partea **hematopoiezei** se poate constata uneori: - leucopenie, purpură trombocitopenică (cu hemoragie la tratamentul intermitent), neutropenie (mai frecvent la asocierea cu izoniazidă şi pirazinamidă), anemie hemolitică; - se consideră, că la baza acestor efecte stau mecanismele imunoalergice şi survin mai frecvent la persoanele cu defecte genetice ale hemopoezei, iar antibioticul poate servi ca un factor inițiator. Au fost semnalate câteva cazuri de insuficență renală acută. **În tratamentului intermitent îndelungat**: - frecvența reacțiilor adverse creşte, cu apariția unor fenomene cu caracter imunoalergic. - la circa 20% din bolnavi, după câteva luni de utilizare intermtentă, se dezvoltă un sindrom gripal (20%) cu febră, frisoane, mialgii şi anticorpi antirifampicină; - rar se pot constata: nefrită interstițială, trombocitopenie, anemie hemolitică, şoc. O reacție adversă, deseori supărătoare, constă în **colorarea urinei, sudorației, lacrimelor** în culoare roşie - portocalie. La utilizarea rifampicinei se poate releva un efect imunodepresiv, preponderent a imunității celulare, dar care nu are semnificație clinică. Acest efect nu întârzie vindecarea tuberculozei şi nu creşte susceptibilitatea la infecții. E necesar de reținut că rifampicina prezintă un risc teratogen. Rifampicina provoacă **inducția enzimelor** hepatice ce poate fi cauza unor reacții adverse: - micşorează nivelul 25-hidroxicalciferolului şi poate favoriza dezvoltarea osteomalaciei la utilizare îndelungată; - poate agrava starea pacienților cu porfirie; - intensifică catabolismul tiroxinei (dar nu al triiodtironinei) cu micşorarea concentrației plasmatice; - creşte toxicitatea hepatică a izoniazidei.

DERIVAȚII HIDRAZIDEI ACIDULUI IZONICOTINIC (HIDRAZIDELE)

Parametrii	*Caracterizarea hidrazidelor*
1	**2**
Preparatele	**izoniazida, ftivazida, metazida, opiniazida, fenazida**
Spectrul de acțiune	Hidrazidele se caracterizează printr-un spectru îngust rezervat micobacteriilor – M.tuberculosis, M.kansasii. CMI față de M.tuberculosis oscilează de la 0,025 până la 0,2 μg/ml, iar pentru M.kansasii – circa 5 μg/ml.
Mecanismul de acțiune	- hidrazidele, şi în primul rând izoniazida, sunt captate de micobacterii printr-un mecanism de transport activ. Prin intermediul catalazei-peroxidazei se activează cu formarea de radicali organici şi forme active ale oxigenului, care interacționează cu mai multe substrate ale micobacteriilor; - principalul mecanism constă în inhibarea sintezei acizilor graşi cu lanț lung, precursori ai acidului micolic, care este un component esențial al peretelui bacterian. Acest acid lipseşte în peretele altor bacterii şi țesuturile macroorganismului; - se consideră că izoniazida inhibă enzima enoil-reductaza care transformă acizii graşi nesaturați în saturați şi respectiv - sinteza acidului micolic; - se mai consideră că hidrazidele pot deregla sinteza ADN, glucidelor, lipidelor, precum şi bloca metabolismul nicotinamiddinucleotidului (NAD). - Izoniazida manifestă efect bactericid față de micobacteriile aflate în faza de multiplicare (le opreşte multiplicarea cu pierderea acidorezistenței şi moartea lor). - Un efect mai redus se constată față de bacteriile semi-dormante şi intracelulare.
Rezistența	- rezistența la izoniazidă se datorează mutațiilor genelor ce codează catalaza-peroxidaza, enoil-reductaza şi NAD; - unul din mecanismele principale ale rezistenței secundare se consideră scăderea captării izoniazidei de micobacterii; - rezistența se instalează rapid în cazul monoterapiei, dar evoluează mai lent în cazul politerapiei.
Indicațiile şi regimul de dozare	Izoniazida este utilizată în tratamentul: **A. tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare** în asociere cu chimioterapicele majore. - la adulți în cazul administrării zilnice, dozele constituie 5mg/kg/zi, dar nu mai mult de 300mg subdivizitate în 2 prize; - doza poate fi dublată în formele severe sau în meningită, dar nu se poate afirma cu cercitudine că acestea sunt mai eficiente la adulți; - la copii, dozele constituie 10mg/kg/zi, fără a depăşi 300mg, iar în meningita tuberculoasă - până la 30mg/kg/zi în 2-3 prize; - în condițiile tratamentului intermitent se indică de 2ori pe săptămână, la adulți câte 15mg/kg şi 20mg/kg la copii; - curele de tratament pot fi intensive, de scurtă durată (6-9 luni) sau de o lungă durată (12 luni şi mai mult); - dozele se reduc în insuficiența hepatică şi în insuficiența renală, când creatininemia depăşeşte 12 mg/100 ml. **B. Cu scop profilactic se indică**: a) persoanelor cu teste cutanate pozitive la tuberculină (5-10mg/kg/zi, fără a depăşi 300mg/zi, timp de 12 luni); b) la purtători de bacili Koch şi la contacții cu persoanele cu tuberculoză (copii, gravide); c) la persoanele cu teste cutanate pozitive care se află sub tratament imunodepresiv sau antineoplazic şi n-au primit un tratament antimicrobian adecvat în trecut.

1	2
Contraindicațiile și precauțiile	Izoniazida este contraindicată în: - epilepsie; - predispoziție la convulsii; - poliomielită în anamneză; - afecțiuni hepatice şi/sau renale; - flebite.
	Doze mai mari de 10mg/kg nu sunt recomandate: - la gravide; - în forme grave de insuficiență cardio-pulmonară şi/sau hipertensiune arterială; - cardiopatie ischemică; - maladiile SNC; - astm bronşic; - mixedem; psoriazis; eczemă în acutizare; Preparatul se utilizează cu precauție în: - hepatite; - asociere cu alte preparate potențial hepatotoxice.
Reacțiile adverse	**Hepatotoxicitate:** - la circa 10% din pacienți se poate constata creşterea AsAT; - circa 1-2,5% bolnavi dezvoltă hepatită peste 1-2 luni; - acțiunea hepatotoxică este determinată de metabolitul său N-acetilizoniazida, îndeosebi la persoanele peste 35 ani, la cei cu patologie hepatică, alcoolism, insuficiență hepatică şi renală, la gravide şi femeile care alaptează, la utilizarea medicamentelor cu potențial hepatotoxic; - afectarea ficatului poate fi limitată prin utilizarea hepatoprotectoarelor, colereticelor, colecistochineticelor; - e necesar un control riguros al funcțiilor ficatului. **Neurotoxicitate,** manifestată prin: - nevrită periferică, nevrită optică, polineuropatie, parestezii; - amețeli, ataxie, euforie, agitație, ischemie, diminuarea memoriei, encefalopatie, depresie, psihoză, convulsii; - este determinată de antagonismul dintre izoniazidă şi piridoxină, cât şi de capacitatea ei de a inhiba monoaminoxidaza. Metaboliții izoniazidei inhibă formarea coenzimei piridoxalfosfat care participă în reacțiile de transaminare, dezaminare şi decarboxilare a aminoacizilor; - riscul neurotoxicității este crescut la acetilatorii lenți (reducerea lentă a concentrației cu acumulare la utilizarea repetată), în alimentație insuficientă, la gravide, alcoolici, diabetici, epileptici, la prezența în anamneză a convulsiilor, poliomielitei, psihozelor grave; - cu scop profilactic şi de tratament se indică preparatele vitaminelor B6 (piridoxina), B1 (tiamina) şi B12 (cianocobalamina). Dozele profilactice ale vitaminei B6 constituie 10-50 mg/zi, iar cele curative – 100-200 mg/zi. **Dereglări digestive:** - uscăciune în gură, constipație, dificultate de micțiune, iritare gastrică (aceste fenomene sunt datorate inhibiției monoaminoxidazei). **Reacții alergice**: - febră (1-2%), erupții cutanate (1-2%), limfadenită, hepatită, vasculită, sindrom reumatoid, sindrom lupic. **Afectarea hematopoiezei** se manifestă prin: - anemie, trombocitopenie, agranulocitoză; - cel mai posibil, la baza lor stă un mecanism imunoalergic, iar anemia – prin deficit de piridoxină. – la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază se poate dezvolta o anemie hemolitică. **Dereglări endocrine:** - ginecomastie, dismenoree, cuşingoidism, hiperglicemie, creşterea presiunii arteriale cu ischemia miocardului (datorită stimulării corticosuprarenalelor). **Risc teratogen** prin dezvoltarea: - mielomeningocelei, hipospadiei, sindromului hemoragic, retenție psihică.

1	2
Farmacocinetica	**Izoniazida:** - se absoarbe bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 90%; - concentraţia maximă de 1-4 μg/ml după o doză de 100 mg se atinge peste 1-2 ore; - practic nu se cuplează cu proteinele plasmatice; - are un volum de distribuţie de 0,7 l/kg, se distribuie repede şi larg în lichidele şi ţesuturile organismului; - se determină în lichidul pleural şi ascitic, iar în cel cefalorahidian crează niveluri de 20% din cele plasmatice în condiţiile normale , dar care cresc în caz de meningită; - penetrează în materialul cazeos şi prin bariera placentară; - circa 50% se supune acetilării în ficat, o mică parte se hidrolizează cu formarea de acid izonicotinic, iar 10-40% se elimină sub formă neschimbată; - metabolizarea izoniazidei prezintă polimorfism genetic: a)„acetilatori lenţi" la care se determină o activitate redusă a acetiltransferazei (50-60% pentru albi şi negri, scandinavi, evrei) şi o perioadă de înjumătăţire de 2-5 ore, cu creşterea concentraţiei plasmatice şi eliminarea izoniazidei sub formă neschimbată prin urină (circa 30%). La această categorie de bolnavi există un pericol de cumulare în cazul insuficienţei renale. b) „acetilatori rapizi" (eschimoşi, japonezi), la care activitatea acetiltransferazei este crescută cu o micşorare a $T_{0,5}$ la 1,1 ore, a concentraţiei plasmatice şi a cantităţii de preparat eliminat nemetabolizat prin urină (7%). Se estimează că la această categorie de pacienţi eficacitatea este mai redusă, îndeosebi la tratamentul intermitent. Se presupune că la „acetilatorii rapizi" ar fi mai mare incidenţa afectării hepatice datorită metabolitului acetilat (acetilhidrazină).

DERIVAŢII DE BUTANOL

Parametrii	***Carcaterizarea etambutolului***
1	**2**
Spectrul de acţiune.	Etambutolul este activ în concentraţii mici (1-2 μg/ml) faţă de M.tuberculosis, iar în concentraţii mai mari faţă de M.kansasii
Mecanismul de acţiune	- se estimează că preparatul ar exercita acţiune bacteriostatică prin inhibarea sintezei ARNm şi a metabolismului bacililor; - se presupune că etambutolul ar inhiba sinteza arabingalactanului (un polizaharid al peretelui celular) prin blocarea arabinoziltransferazei; - preparatul este activ faţă de bacilii extra- şi intracelulari, aflaţi în faza exponenţială de multiplicare.
Rezistenţa	- se dezvoltă lent, cu o frecvenţă crescută la utilizarea în calitate de monoterapie;. - mecanismul rezistenţei se datorează mutaţiilor în gena responsabilă de sinteza enzimei arabinoziltransferaza.
Indicaţiile şi regimul de dozare.	- în tratamentul iniţial al tuberculozei în cadrul schemelor polichimioterapice şi în cazul retratamentului; - este de preferat la pacienţii vîrstnici şi fără tulburări oculare; - este larg folosit în asociaţii cu izoniazidă şi alte antituberculoase; - în regimul convenţional se indică zilnic câte 25mg/kg/zi, într-o priză (nu mai mult de 1,5 g/zi) sau 30 mg/kg/zi (nu mai mult de 2 g/zi) de 3 ori pe săptămână; - în schemele de tratament intermitent se administrează de 2ori pe săptămână reieşind din dozele de 40 sau 50mg/kg; - în cazuri separate se poate injecta i/m sau i/v, în bolus sau perfuzii a câte 1g/zi; - în insuficienţa renală doza se reduce cu 25%. Doza pentru copii de la 6 la 12 ani constituie 10-15 mg/kg

1	2
Contraindicațiile şi precauțiile	Etambutolul este contraindicat în: - nevrită optică, cataractă, retinopatie diabetică, maladii inflamatorii oftalmice; - vârsta până la 13 ani; - graviditate; - hipersensibilitate la preparat. Utilizarea preparatului necesită precauţii şi un control sistematic al: - funcțiilor hepatice, renale, - tabloului sângelui periferic. Nu se recomandă la copii sub 5 ani, deoarece este dificil de a determina acuitatea vizuală.
Reacțiile adverse	**Dereglări oftalmice:** - nevrită optică (scăderea acuității vizuale, îngustarea câmpurilor vizuale periferice, discromatopsie pentru verde şi roşu etc.) datorită afectării fibrelor nervoase centrale şi periferice cu o incidență de 1-5% în dependență de doză;. - se recomandă examenul oftalmologic înaintea tratamentului, peste 3 săptămâni şi 2 luni de la începutul lui, apoi fiecare 2 luni; - incidența dereglărilor oftalmice este mai mare la alcoolici, fumători, administrarea concomitentă a disulfiramului, antiinflamatoarelor, antimalaricelor de sinteză; - tratamentul cu etambutol se suspendează la apariția dereglărilor respective. **Tulburări neurologice:** cefalee, amețeli, confuzie, dezorientare, halucinații, parestezie. **Reacţii alergice:** erupţii cutanate, febră, artralgii, leucopenie, reacţii anafilactice (1%). **Dereglări digestive:** anorexie, durei în abdomen şi diverse tulburări digestive. **Hiperuricemie:** datorită micşorării eliminării acidului uric prin urină (la 50% bolnavi). Acest efect se potențează la asocierea cu izoniazidă şi piridoxină şi se poate manifesta în termeni diferiți de la inițierea tratamentului (de la 24 ore până la 90 zile).
Farmacocinetica	Etambutolul: - se absoarbe bine din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 70-80% indiferent de mese; - în doze de 15-25 mg/kg realizează concentraţii plasmatice de 2-5 μg/ml peste 2-4 ore; - la injectarea i/m concentrația este de 2 ori, iar la cea i/v de 3 ori mai mare; - cuplarea cu proteinele plasmatice este nesemnificativă (20-30%); - se distribuie larg în țesuturi unde crează concentrații de 5-9 ori mai mari ca în ser; - în condițiile unui meninge sănătos practic nu penetrează, iar în meningita tuberculoasă poate realiza nivele ce constituie 10-50% din cele plasmatice; - trece prin placentă, dar nu traversează epiteliul glandelor mamare; - la administrarea parenterală etambutolul practic nu se metabolizează; - la administrarea enterală se supune biotransformării în proporție de 20%; - se elimină preponderent sub formă neschimbată prin urină (90 % la injectarea i/m şi i/v şi 50% la utilizarea orală) şi prin scaun (25% la administrarea internă); - $T_{0,5}$ constituie 3-4 ore.

DERIVATII NICOTINAMIDEI

Preparatele	*Caracterizarea preparatului*
Pirazinamida - preparat antituberculos major	**Spectrul de acțiune**- manifestă activitate selectivă față de M.tuberculosis, în special pe populațiile bacteriene mici, a căror multiplicare se face lent în macrofage, în mediul acid. **Mecanismul de acțiune** - se presupune că preparatul ar influența asupra sintezei acizilor graşi, predecesori ai acidului micolic din peretele bacterian. **Rezistența** - primară este rară, iar cea secundară se dezvoltă rapid în cazul monoterapiei, din care cauză se foloseşte numai în schemele polichimioterapice. **Indicațiile** - se utilizează numai în terapia combinată, ca tratament inițial în forme grave de tuberculoză pulmonară. **Regimul de dozare -** la adulți se recomandă 1,5-2g/zi sau 30 mg/kg/zi în 3-4 prize în caz de tratament continuu. În cazul tratamentului intermitent -de 2-3 ori pe săptămână, în doze de 40mg/kg (fără a depăşi 2,5 g). **Contraindicațiile -** la bolnavii cu afecțiuni hepatice, gută, în timpul sarcinii şi la pacienții cu porfirie. **Precauțiile -** la diabetici, deoarece controlul glicemiei poate deveni dificil. **Reacțiile adverse** - afectarea toxică a ficatului, cu o frecvență de 15% la doze de 40-50 mg/kg/zi. Hepatotoxicitatea se poate manifesta prin creşterea nivelului transaminazelor, hepatită cu icter (2-3%) şi ocazional prin necroză hepatică; - hiperuricemie, cu accese de gută, datorită micşorării eliminării acidului uric prin urină; - rar – dereglări digestive: greață, vomă, anorexie; - mai sunt posibile: reacții alergice (erupții cutanate, febră, fotosensibilizare), micțiuni dificile, confuzie.
Etionamida- preparat antituberculos minor	**Spectrul de acțiune -** activă față de M.tuberculosis în concentrații de 0,6-2,5 µg/ml. **Mecanismul de acțiune –** inhibă sinteza proteinelor. Preparatul este activ pe micobacteriile intra- şi extracelulare. **Rezistența -** se dezvoltă rapid. **Indicațiile -** ca preparat de rezervă în asociere cu alte preparate antituberculoase, când preparatele de prima linie sunt neeficiente sau contraindicate. **Regimul de dozare-** la adulți se indică câte 0,5-1g/zi, iar la copii peste 10 ani câte 15-20 mg/kg (nu mai mult de 1 g/zi) în 2 sau mai multe prize. În majoritatea cazurilor se utilizează în asociere cu alte chimioterapice majore. Inițial se indică 250mg/zi, în caz de suportabilitate bună, peste fiecare 5 zile doza se creşte cu 125 mg/zi până la 1000mg/zi. Se recomandă subdivizarea etionamidei în mai multe prize la mese pentru a evita acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice. **Contraindicațiile -** la pacienții cu maladii hepatice şi în timpul gravidității. **Precauțiile -** la bolnavii cu diabet şi asocierea cu alte preparate ce posedă hepatotoxicitate, neurotoxicitate. **Reacțiile adverse –** cele mai frecvente (circa 13%): anorexie, greață, vomă, gust metalic în gură; - hepatotoxicitatea se întâlneşte la circa 5% din bolnavi îndeosebi la diabetici, se manifestă prin creşterea transaminazelor şi icter; - uneori se pot constata fenomene psihice şi neurologice: somnolență, astenie, depresie, convulsii, polinevrite, neuropatie; – rar: cefalee, amețeli, nelinişte, tremor, parestezii, diplopie, hipotensiune ortostatică, erupții cutanate, erupții hemoragice, stomatită, ginecomastie, menoragii, impotență, alopecie. **Reacțiile adverse hepatice** se potențează la asocierea cu pirazinamida, cele neurologice – cu izoniazida, iar neuropsihice – cu cicloserina. **Farmacocinetica –** se absoarbe incomplet din tubul digestiv; - atinge concentrația maximă de 20 µg/ml peste 3 ore cu micşorarea peste 9 ore până la 3 µg/ml;.

1	2
Etionamida- preparat antituberculos minor	- se distribuie larg în organism cu crearea unor concentraţii similare celor plasmatice în ţesuturi şi lichidele biologice, inclusiv şi în cel cefalorahidian; - se supune practic în întregime metabolismului în ficat cu eliminarea sub formă de metaboliţi prin urină; - $T_{0,5}$ constituie circa 2 ore.
Protionamida – preparat antituberculos minor	Preparatul are proprietăţi similare cu etionamida. Se administrează în aceleaşi indicaţii şi doze echivalente. Spre deosebire de etionamidă se suportă mai bine (dereglările digestive sunt mai puţin frecvente).

ANTIBIOTICELE ANTITUBERCULOASE

Preparatele	***Caracterizarea preparatului***
1	**2**
Streptomicina	**Spectrul de acţiune-** CMI faţă de M.tuberculosis pot varia de la 0,4 până la 10 µg/ml (cele medii sunt cuprinse între 2-5 µg/ml). Preparatul mai poate influenţa şi alte micobacterii atipice – M.kansasii (CMI – 5-10 µg/ml), M.avium intracelulare (CMI – 12-25 µg/ml). **Mecanismul de acţiune –** inhibă sinteza proteinelor prin influenţarea asupra subunităţii 30S a ribozomilor cu dezvoltarea unui efect bactericid. Se consideră că faţă de micobacterii acţionează bacteriostatic, deoarece infecţia poate fi suprimată, dar nu eradicată. Preparatul acţionează numai asupra micobacteriilor extracelulare fiindcă nu penetrează prin membrana celulară. **Rezistenţa –** se dezvoltă comparativ lent (peste 30-60 zile) în caz de monoterapie, prin inactivare enzimatică. Probabilitatea rezistenţei se reduce la asocierea cu alte antituberculoase. **Indicaţiile –** este considerat ca o alternativă pentru etambutol în schemele polichimio-terapice. Uneori se include în schemele cvadruple de tratament al formelor grave de tuberculoză (tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă etc.). Se preferă a fi inclusă în primele 2 luni de chimioterapie iniţială a formelor contagioase de tuberculoză pulmonară, precum şi a formelor grave de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară. Se consideră prioritară la bolnavii tineri sau în cazul imposibilităţii controlului oftalmologic la prescrierea etambutolului. **Regimul de dozare –** se administrează în asociere cu alte antituberculoase în doze 20 mg/kg (dar nu mai mult de 1g) i/m zilnic sau de 3ori pe săptămână. La copii sunt recomandate doze de 10-40mg/kg/zi (fără a depăşi 1g/zi) în 1-2 prize. În dependenţă de vârstă, dozele streptomicinei constituie: până la 3 luni -10 mg/kg/zi, 3-6 luni -15mg/kg/zi, 6 luni-2 ani – 20mg/kg/zi, 3-4 ani – 300mg/zi, 5-6 ani – 350mg/zi, 7-9 ani – 400mg/zi, 9-14 ani – 500mg/zi, subdivizate în 2 prize. La pacienţii cu hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică doza iniţială constituie 250mg/zi, iar în caz de suportabilitate bună doza se poate majora.
Cicloserina	**Spectrul de acţiune -** are un spectru larg de acţiune. Este activă faţă de M.tuberculosis şi unele micobacterii atipice. CMI pentru micobacteriile tuberculozei constituie 5-20 µg/ml. **Mecanismul de acţiune –** constă în inhibarea enzimelor implicate în sinteza peptidoglicanului din peretele bacterian datorită asemănării structurale cu D-alanina. **Indicaţiile -** în scheme polichimioterapice în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză în cazul curelor repetate, precum şi în caz de rezistenţă la antituberculoasele majore sau când acestea nu sunt suportate. **Regimul de dozare –** La adulţi preparatul se indică câte 0,5-1g/zi, subdivizat în 2 prize. **Contraindicaţiile –** insuficienţa renală, alcoolismul, epilepsia în anamneză, antecedentele psihotice.

1	2
	Reacţiile adverse – dereglări neuropsihice, manifestate prin: somnolenţă, hiperexcitabilitate motorie, cefalee, dizartrie, ameţeli, iritabilitate, excitabilitate, confuzie, psihoze, stări paranoide, catatonie, depresie, convulsii, pareze, dereglări ale vederii, crize majore de epilepsie. **Farmacocinetica -** la administrarea internă se absoarbe rapid şi complet, cu o biodisponibilitate de 70-90%. Concentraţia maximă se atinge peste 3-4 ore fiind cuprinsă între 20-35 μg/ml, dar care se reduce semnificativ după 12 ore. Preparatul penetrează bine în ţesuturile şi lichidele organismului, inclusiv şi în lichidul cefalorahidian (chiar şi la un meninge intact concentraţia este egală cu cea plasmatică). Epurarea se face preponderent prin secreţie urinară (circa 50% în primele 12 ore şi 15% în următoarele 60 ore) sub formă neschimbată. Metabolismului se supune o cantitate mică de cicloserină. În insuficienţa renală preparatul se acumulează în concentraţii toxice, din care cauză e necesară corecţia dozelor. La supradozare, cicloserina se poate elimina prin dializă.
Capreomi-cina	**Spectrul de acţiune-** antibiotic peptidic cu acţiune selectivă asupra M.tuberculosis. Preparatul constă din 4 componenţi activi – capreomicinele IA, IB, IIA şi IIB, iar în clinică se foloseşte capreomicina cu conţinut de izomeri IA şi IB. **Mecanismul de acţiune –** se reduce la inhibarea sintezei proteinelor. **Rezistenţa –** în cazul monoterapiei apare rezistenţa, care poate fi încrucişată cu cea pentru kanamicină şi viomicină. **Indicaţiile -** în schemele polichimioterapice, în caz de rezistenţă sau insuportabilitate la antituberculoasele majore. **Regimul de dozare –** Dozele recomandate constituie 10-15 mg/kg/zi (până la 1 g/zi), i/m, în primele 60-120 zile de tratament, apoi câte 1g/zi de 2-3 ori pe săptămână. **Contraindicaţiile –** afecţiunile renale şi vestibulare. **Precauţiile –** asocierea cu viomicina şi aminoglicozidele din cauza potenţierii toxicităţii renale şi vestibulare. **Reacţiile adverse:** **-** mai frecvent provoacă ototoxicitate cu predominarea dereglărilor vestibulare şi rar surditate; - nefrotoxicitate cu cilindrurie, hematurie, pierdere de electroliţi (kaliu, calciu), retenţie azotată, până la insuficienţă renală gravă. - se mai pot semnala erupţii, febră, leucocitoză, leucopenie, eozinofilie, dureri la administrarea i/m. **Farmacocinetica -** datorită absorbţiei orale reduse se introduce i/m.
Florimicina (viomicina)	**Spectrul de acţiune -** activ faţă de micobacterii şi bacteriile gram pozitiv şi gram negativ. **Mecanismul de acţiune –** este asemănător cu kanamicina, manifestă efect bacteriostatic. **Indicaţiile –** ca preparat de rezervă în diferite forme de tuberculoză şi localizare diversă, în caz de neeficacitate sau insuportabilitate a antituberculoaselor majore. **Regimul de dozare –** se administrează i/m, în doze de 1 g/zi, într-o priză sau câte 0,5 g de 2 ori/zi, timp de 6 zile cu întrerupere la a – 7-ea zi. În tratamentul de durată se fac întreruperi de 2 zile. La copii se foloseşte cu precauţie în doze de 15-20 mg/kg/zi (dar nu mai mult de 0,5-0,75). **Precauţiile –** din cauza afectării nervului VIII nu se asociază cu aminoglicozidele şi alte preparate ototoxice. **Reacţiile adverse –** ototoxicitate
Kanami-cina, amikacina	- antibiotice din grupa aminoglicozidelor, active faţă de M.tuberculosis şi unele micobacterii atipice; - CMI pentru micobacteriile tuberculozei constituie circa 10 μg/ml, iar concentraţiile plasmatice oscilează între 20-35 μg/ml;. - sunt rezervate pentru cazurile de tuberculoză rezistentă la chimioterapicele majore, precum şi în unele infecţii produse de micobacteriile atipice; - utilizarea mai este limitată şi din cauza ototoxicităţi, nefrotoxicităţii şi blocului neuro-muscular, caracteristic îndeosebi pentru kanamicină.

FARMACOCINETICA ANTITUBERCULOASELOR MAJORE

Indicii farmacocinetici	*Izoniazidă*	*Etambutol*	*Rifampicină*	*Streptomicină*	*Pirazinamidă*	*Rifabutină*
Absorbţia	bună	bună	bună	puţin, de acea i/m	practic totalmente	rapidă
Biodisponibilitatea	≈ 90%	77%	înaltă		înaltă	mare
T max	1-2ore	2-4ore	1-4ore	1-2ore	2ore	2-4ore
Vd	0,7l/kg		1l/kg	0,18l/kg		
Cuplarea cu proteinele plasmatice	practic nu se cuplează	20-30%	89%	48%		
Difuziunea în lichide şi ţesuturi	rapid în toate lichidele şi ţesuturile; trece în lichidul plural, ascitic, lichidul cefalorahidian-20-50%, placentă.	în ţesuturi - concentraţie mai mare ca în ser; trece placenta; nu se determină în normă în lapte şi lichidul cefalo-rahidian (10-50% în meningite).	largă în ţesuturi şi lichide, inclusiv lapte, mai puţin în lichidul cefalorahidian	în majoritatea ţesuturilor, trece prin placentă (50%); mai slab în lapte şi lichidul cefalorahidian.	largă în ţesuturi (mai slab în lichidul cefalo-rahidian).	largă, în afară de lichidul cefalorahidian cu concentraţie de câteva ori mai mare, penetrează în celule.
Metabolizarea	prin acetilare şi este determinată genetic.	parţial (20%) la administrarea orală	hepatică (participă la ciclul entero-hepatic)	nu se metabolizează.	se metabolizează practic complet.	preponderent în ficat.
Eliminarea	prin urină preponderent acetilată şi conjugată, nemodificată -7-29%.	50% neschimbat prin urină şi 25% prin scaun.	preponderent prin bilă şi doar 30% prin urină.	prin urină (75% în 24 ore) şi puţin prin bilă.	renală (30% ca ac. pirazinoic, 4% nemodificată)	se elimină preponderent prin urină sub formă de metaboliţi şi neschimbată.
$T_{0,5}$	1 oră (la acetilatorii rapizi) şi 3ore (la acetilatorii lenţi).	3,1ore.	2-5ore.	5,3ore.	9-16ore.	35-40ore.
C max	1-5µg/ml	2-5µg/ml	7µg/ml (6-32µg/ml)	10-20µg/ml	45µg/ml	0,4-0,7 µg/ml

FARMACOCINETICA ANTITUBERCULOASELOR MINORE

Indicii farmacocinetici	Protionamidă	Etionamidă	Cicloserină	Lomefloxacină	Ciprofloxacină	Ofloxacină	Capreomicină	Acid aminosalicilic	Canamicină
Absorbția	bună	bună	rapidă	completă (98%).	bună şi rapidă	rapidă şi completă	puțin, de aceea i/m.	rapidă	practic nu, de aceea i/m.
C max		30-60 μg/ml	20-30 μg/ml	3-3,5 μg/ml	1,5-5 μg/ml	2,5-5 μg/ml	10 μg/ml	10μg/ml	25-30 μg/ml
T max	1-2 ore		6 ore	1-1,5 ore	1-1,5 ore	2 ore			1 oră
Vd					2-3 l/kg				
Cuplarea cu proteinele				10%	20-30%	20-25%			f. puțină
Distribuția		largă în țesuturi, concentrații eficace în lichidul cefalorahidian (în meningită).	largă în țesuturi, inclusiv, lichidul cefalo-rahidian, trece în lapte, placenta.	largă în țesuturi (de 2-7 ori mai mare în plasmă).	largă în țesuturi, care depăşesc cele din plasmă.	largă în țesuturi.		largă în țesuturi şi lichide cu excepția lichidului cefalo-rahidian.	în țesuturi şi eritrocite, foarte puțin în lichidul cefalo-rahidian, traversează placenta (25%).
Metabolizarea	preponderent se metabolizează	majoritatea se metabolizează	neînsemnată	neînsemnată	parțială	practic nu se metabolizează (5%)		parțială prin acetilare	practic nu se metabolizează
Eliminarea	prin urină sub formă de metaboliți.	prin urină sub formă de metaboliți	prin urină, (60-70% nemodificată), bilă,lapte.	70-80% prin urină sub formă neschimbată	50% prin urină sub formă neschimbată, 10-15% ca metaboliți; 20% prin scaun nemodificată şi 5-6% ca metaboliți	80% prin urină sub formă neschimbată în 24 ore 4% prin scaun		preponderent prin urină, sub formă de metaboliți acetilați.	preponderent prin urină sub formă neschimbată
$T_{1/2}$		2-4 ore	8-12 ore (3-15 ore)	8-9 ore	3-5 ore	5-8 ore		1 oră	2-3 ore

REACŢIILE ADVERSE ALE ANTITUBERCULOASELOR MINORE

Reacţiile adverse	**Pirazina-midă**	**Etiona-midă**	**Ciclose-rină**	**Capreo-micină**	**Canami-cină**	**Acid ami-nosalicilic**	**Fluorchino-lone**	**Viomi-cină**
1. Hepatotoxicitate (hepatită, creşterea transaminazelor)	++	++		-		+	+	
2. Tulburări digestive: **- greaţă**	+	++				+	++	
- vomă	+	++				+	++	
- anorexie	+	++				+	++	
- gust metalic		++						
- diaree						+	++	
- dureri în epigastru, ulcere şi hemoragii						+		
3. Reacţii alergice **- erupţii cutanate**	+	+	+	+	+	+	+	+
- febră	+					+	+	
- fotosensibilizare	+						+	
- edem angioneurotic							+	
- reacţii anafilactice							+	
4. Tulburări psihice şi neurologice: **- polinervite**		+		++ ototoxic	++ ototoxic			++ ototoxic
- convulsii		+		+			+	
- depresie		+		+				
- hiperexcitabilitate motorie				+				
- ameţeli, cefalee				+				+
- confuzie				+				
- delir, halucinaţii							+	
5. Diverse: **- hipotensiune posturală**		++						
- ginecomastie		+						
- nefrotoxicitate				++	++	+	±	+
- leucopenie				+		+	+	
- leucocitoză				+				
- eozinofilie				+			+	

REGIMUL DE DOZARE AL ANTITUBERCULOASELOR

Preparatul	***Regimul de dozare***
1	**2**
Izoniazidă	La adulți, în cazul administrării zilnice, doza constituie 5mg/kg/zi, dar nu mai mult de 300mg, subdivizitată în 2 prize. Doza poate fi dublată în formele severe sau în meningită, dar nu se poate afirma cu certitudine că acestea sunt mai eficiente la adulți. La copii, dozele constituie 10mg/kg/zi fără a depăşi 300mg, iar în meningita tuberculoasă până la 30mg/kg/zi în 2-3 prize. În condițiile tratamentului intermitent se indică de 2ori pe săptămână, la adulți câte 15mg/kg şi 20mg/kg la copii. Curele de tratament pot fi intensive, de scurtă durată (6-9 luni) sau de o lungă durată (12 luni şi mai mult). În scop profilactic se indică: - persoanelor cu teste cutanate pozitive la tuberculină – 5-10mg/kg/zi, fără a depăşi 300mg/zi, timp de 12 luni; - la purtătorii de bacili Koch şi la contacții cu persoanele cu tuberculoză (copii, gravide); - la persoanele cu teste cutanate pozitive care se află sub tratament imunodepresiv sau antineoplazic şi n-au primit un tratament antimicrobian adecvat în trecut.
Ftivazidă	Câte 500mg 2-3ori/zi la adulți, maxim-2g. La copii- reieşind din 30-40mg/kg/zi în 3 prize (maxim 1,5g).
Metazidă	La adulți câte 500mg 2 ori/zi (maxim 2g/zi). La copii - reieşind din 20-30mg/kg/zi, în 2-3 prize (maxim 1g/zi).
Opiniazidă	Se administrează s/c; i/m; i/v, intratraheal, intrabronhial, intracavernos. S/c şi i/m câte 0,5-1g/zi, uneori- 2g/zi. I/v câte 500mg. Durata utilizării se determină individual.
Rifampicină	La adulți, dozele recomandate constituie 600mg/zi într-o priză, între mese, în cazul tratamentului continuu. La copii, în aceste condiții, sunt prescrise doze de 10-20mg/kg/zi, fără a depăşi 600mg la copiii peste 6 ani. În cazul tratamentului intermitent se preferă bisăptămânal câte 750-900mg. În formele grave sau când nu este posibilă administrarea orală, se recomandă perfuzii intravenoase lente câte 10mg/kg/zi.
Etambutol	Este larg folosit în asociații cu izoniazidă şi alte antituberculoase. În regimul convențional se indică zilnic câte 15mg/kg/zi, într-o priză. În schemele de tratament intermitent se administrează de 2ori pe săptămână reieşind din dozele de 40 sau 50mg/kg. În cazuri separate se poate injecta i/m sau i/v în bolus sau perfuzii a câte 1g/zi.
Streptomi-cină	În tratamentul tuberculozei se administrează obligator cu alte antituberculoase în doze de 1g i/m zilnic sau de 2ori pe săptămână. La copii sunt recomandate doze de 10-30mg/kg (fără a depăşi 1g). Până la 3 luni – 10mg/kg/zi, 3-6 luni – 15mg/kg/zi, 6 luni -2 ani – 20mg/kg/zi, 3-4ani – 300mg/zi, 5-6ani – 350mg/zi, 7-9ani –400mg/zi, 9-14ani – 500mg/zi, subdivizate în 2 prize. La pacienții cu hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică doza inițială – 250mg/zi, iar în caz de suportabilitate bună doza se poate majora.
Pirazinamidă	La adulți, se recomandă 1,5-2g/zi sau 30mg/kg/zi în 3-4 prize în caz de tratament continuu. În cazul tratamentului intermitent de 2 ori pe săptămână în doze de 60mg/kg (fără a depăşi 4g). Este considerată ca antituberculos major, fiind inclusă în schemele polichimioterapice.
Etionamidă	La adulți se indică câte 0,5-1g/zi, iar la copii sub 10 ani – câte 15-25mg/kg. În majoritatea cazurilor se utilizează în asociere cu alte chimioterapice majore. Inițial, se indică 250mg/zi, în caz de suportabilitate bună, peste 5 zile- 500mg/zi, apoi încă-5 zile-750-1000mg/zi.
Acid aminosalicilic	Zilnic, se indică câte 8-12g/zi, subdivizitate în 3-4prize, iar la copii - 300mg/kg/zi. Actualmente este rar folosit.
Cicloserină	La adulți se indică în doze de 0,5-1g/zi, subdivizate în 2 prize. De obicei este folosită în asociații polichimioterapice.
Capreomi-cină	Sunt recomandate doze de 1g/zi în primele 2-4 luni de tratament, apoi câte 1g de 2-3 ori pe săptămână. Trebuie asociată cu alte antituberculoase.
Viomicină	I/m profund, lent, la adulți câte 500mg 2 ori/zi sau 1000mg o dată pe zi, timp de 6 zile (a 7-a zi întrerupere). La utilizarea îndelungată se face întrerupere 2 zile consecutiv sau câte una după 2-3 zile. La pacienții peste 60 ani şi sub 50kg-500-750mg/zi. La copii –15-20mg/kg/zi, dar nu mai mult de 500mg/zi, după 14 ani-750mg/zi.

1	2
Kanamicină	La adulți - 1g o dată pe zi, iar la copii-15mg/kg. Preparatul se injectează 6 zile (a 7 zi întrerupere). Numărul de cure şi durata se determină individual. Intracavitar se administrează 10-50ml sol. apoasă de 0,25%.
Protionamidă	Pentru adulți doza constituie 0,5-1g/zi. Se recomandă de inițiat tratamentul cu 250mg/zi, apoi crescând doza cu 250mg peste o zi. La copii se indică doza de 20-25mg/kg/zi. Cura 8-9 luni.
Rifater	Conține rifampicină 120mg, izoniazidă-50mg şi pirazinamidă 300mg. Dozarea se efectuează în dependență de masa corporală: sub 40kg – 3 comprimate pe zi; 40-49kg – 4 comprimate pe zi; 50-64kg – 5 comprimate pe zi; peste 60kg – 6 comprimate pe zi; se recomandă de administrat doza într-o priză cu 1-2ore înainte de masă.
Rifinag	Conține rifampicină 150 sau 300mg şi izoniazidă 100 sau 150mg. Doza preparatului se calculează reieşind din cantitatea rifampicinei care se recomandă a fi de 450-600mg/zi. Se administrează dimineața într-o priză cu 1-2ore înainte de masă.
Rifacomb	Conține rifampicină 150mg, izoniazidă 100mg şi piridoxină – 10mg. Dozarea se face reieşind din doza rifampicinei.
Rifabutină	În tuberculoza pulmonară *de novo* depistată – câte 150mg/zi, timp de 6 luni. În tuberculoză pulmonară cronică polirezistentă-300-450mg/zi, până la 6 luni din momentul rezultatului negativ după însămânțare. Preparatul se administrează odată în zi, indiferent de ingerarea hranei.
Rifamicină	I/m, la adulți şi copii peste 6 ani cu masa mai mare de 25 kg câte 500-750 mg fiecare 8-12ore, la copii sub 6 ani câte 125 mg fiecare 12ore. Local, pentru tratamentul tuberculozei doza pentru o priză – 125 mg.

REZISTENȚA LA ANTITUBERCULOASE ŞI CĂILE DE PREVENIRE A EI

Preparatele	***Cauzele rezistenței***	***Căile de combatere***
Izoniazidă	Rezistența este relativ rară (câteva procente). Tulpini rezistente sunt posibile când în afecțiunile tuberculoase, tratamentul se face numai cu izoniazidă. Se consideră că rezistența poate fi cauzată de captarea deficitară a preparatului de micobacterii. Rezistența nu este încrucişată cu cea la alte antituberculoase.	Asocierea cu alte antituberculoase (cu rifampicină şi etambutol) întârzie în mod marcat apariția rezistenței.
Rifampicină	Rezistența se dezvoltă repede atât *in vitro*, cât şi *in vivo*. Ea poate fi cauzată de: a) mutații (cu alterarea ARN-polimerazei ADN-dependente); b) imposibilitatea penetrării în celulele bacteriene. Rezistența primară este rară (10%). În cazul tratamentului numai cu rifampicină rezistența se poate constata la 75% din bolnavi după 45 zile de tratament.	Asocierea cu izoniazidă reduce frecvența şi întârzie mult dezvoltarea rezistenței.
Etambutol	Frecvența este mare în cazul folosirii ca medicație unică.	Asocierea cu alte antituberculoase.
Aminoglicozi-dele (strep-tomicină, kanamicină).	Rezistența primară la streptomicină este relativ rară. Mecanismele: a) prezența enzimelor care inactivează antibioticul prin adenilare, acetilare, fosforilare (este determinată plasmidic); b) imposibilitatea transportului sau difuzării antibioticului către locul de acțiune (este mediată cromozomial sau plasmidic); c) modificarea locului de legare de subunitățile ribozomale 30S (mutații cromozomiale).	Utilizarea schemelor polichimioterapice. Modificarea structurii prin rezistența la enzimele ce produc adenilarea, acetilarea, fosforilarea.
Pirazinamidă	Rezistența primară este rară. Riscul rezistenței secundare este considerabil.	Folosirea obligatorie în asociații polichimioterapice.
Etionamidă	Rezistența *in vitro* şi *in vivo* se dezvoltă repede.	Utilizarea în asocieri polichimioterapice.
Acid aminosalicilic	Riscul dezvoltării rezistenței este relativ mic.	Din cauza eficacității relativ slabe (necesită doze mari).
Viomicină	Rezistența se obține rapid şi ea poate fi încrucişată pentru streptomicină, kanamicină, capreomicină.	

PRINCIPIILE DE TRATAMENT A TUBERCULOZEI

Nr.	*Principiile de tratament*
1	utilizarea inițială a schemelor polichimioterapice sub supraveghere strictă medicală pentru eradicarea infecției şi mutanților rezistenți;
2	medicamente de prima alegere sunt antituberculoasele majore;
3	în caz de micobacterii rezistente la unul sau mai multe preparate majore sau insupoprtabilitatea acestora se recurge la chimioterapicele antituberculoase minore;
4	durata tratamentului, în general este de 6-8 luni, dar de regulă durata se stabileşte individual în dependență de forma maladiei şi starea pacientului;
5	tratamentul tuberculozei poate fi efectuat după mai multe scheme: tratament continuu (6 zile sau 7 zile pe săptămână) în primele 2 luni; tratament intermitent (3 zile pe săptămână) următoarele luni;
6	monitorizarea tratamentului se face pe baza examenului bacteriologic;
7	schemele de tratament pot fi utilizate după câteva regimuri: - tratament antituberculos I – în caz de tuberculoză pulmonară, extrapulmonară, tuberculoză contagioasă cu durata de 6-7 luni (primele 2-3 luni tratament continuu cu 4 preparate): izoniazidă+rifampicină+streptomicină+pirazinamidă, apoi încă 4-6 luni tratament intermitent cu izoniazidă+rifampicină); - tratament antituberculos II – în formele uşoare de tulberculoză pulmonară şi extrapulmonară cu durata de 4-6 luni (tratament continuu primele 2 luni cu 3 preparate: izoniazidă+rifampicină+pirazinamidă, apoi următoarele 2-4 luni tratament intermitent cu izoniazidă+rifampicină); - retratament cu o durată de 8 luni în caz de recidive sau eşec al chimioterapiei inițiale după următoarea schemă: primele 2 luni asociere din cele 5 preparate majore (izoniazidă+rifampicină+streptomicină+pirazinamidă+ etambutol), luna a 3 asociere din 4 chimioterapice (izoniazidă+rifampicină+etambutol+pirazinamidă), iar următoarele 5 luni o combinație din 3 preparate (izoniazidă + rifampicină + etambutol); - în car de rezistență a micobacteriilor la primul retratament se suplimentează antituberculoase minore;
8	profilaxia tuberculozei active se face: - în caz dacă testul la tuberculoză este pozitiv; - la persoanele aflate în contact cu pacienții cu tuberculoză activă; - la bolnavii cu tuberculoză veche supuşi unui tratament cu anticanceroase, imunodepresive sau unor intervenții chirurgicale, care prezintă risc de reactivare;
9	e necesar de luat în considerație acțiunea specifică asupra diferitor tipuri de populații de micobacterii a chimioterapicelor antituberculoase: - izoniazida, rifampicina şi streptomicina acționează bactericid, iar etambutolul şi acidul aminosalicilic – asupra populațiilor bogate de bacili tuberculoşi, care se multiplică rapid în mediu neutru; - izoniazida, rifampicina şi pirazinamida sunt cele mai eficiente preparate față de populațiile mici de micobacterii ce se multiplică lent, în macrofagi, în mediu acid; - izoniazida + rifampicina sunt prioritare în infecțiile cu mutanți rezistenți; - rifampicina este eficientă în cazul bacililor cu multiplicare intermitentă, în leziunile cazeoase.
10	o problemă destul de dificilă – complianța mică sau deficitară a pacienților, care constituie 20-80% şi care determină în mare măsură eşecurile vindecării şi creşterea rezistenței micobacteriilor.

FLUORCHINOLONELE CA ANTITUBERCULOASE

Preparatele	*Caracterizarea ca antituberculoase*
Particularităţile de acţiune	- activitate faţă de M.tuberculosis posedă ofloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina şi gatifloxacina; - CMI faţă de bacilul Koch constituie pentru ofloxacină – 0,4-1 µg/ml, ciprofloxacină – 0,25 -4 µg/ml, lomefloxacină - 2 µg/ml; - concentraţiile ofloxacinei, ciprofloxacinei şi lomefloxacinei sunt de 18-20 de ori mai mari în macrofage ca în ser; - după activitate fluorchinolonele sunt similare cu etambutolul, dar cedează izoniazidei şi rifampicinei; - la asocierea cu izoniazida, rifampicina şi pirazinamida nu numai că nu le micşorează activitatea ci le sporesc acţiunea bactericidă; - sunt prioritare în infecţii mixte (bacterii cu micobacterii).
Indicaţiile şi regimul de utilizare	- formele de tuberculoză cu progresie rapidă (pneumonia cazeoasă, tuberculoza infiltrativă, diseminată, fibroasă-cavernoasă); - tuberculoza cu rezistenţă la medicamente; - tuberculoza asociată cu maladii pulmonare nespecifice; - insuportabilitatea combinaţiilor standarde; - se pot utiliza fluorchinolonele în asociaţie cu izoniazida, pirazinamida, etambutolul şi chiar rifampicina; - sunt comunicări despre utilizarea ofloxacinei ca monoterapie în caz de rezistenţă la toate preparatele antituberculoase, iar lomefloxacina - în caz de hepatită medicamentoasă. Ofloxacina se recomandă în doze de 600-800 mg/zi (7,5-15 mg/kg/zi), ciprofloxacina – 1-1,5 g/zi, iar lomefloxacina 800 mg/zi, subdivizate în 2 prize după masă.

PREPARATELE DE PERSPECTIVĂ ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI.

Preparatele	*Caracterizarea ca antituberculoase*
Cefalosporinele	- În studile in vitro s-a constatat o activitate antituberculoasă la cefalosporinele de generaţia III (cefotaxim, ceftriaxon, ceftizoxim, ceftazidim, cefoperazonă, cefpodoxim etc.). - În clinică s-a demonstrat eficacitatea asocierii cefotaximului cu izoniazida şi rifampicina. - Utilizarea cefalosporinelor în combinaţie cu preparatele antituberculoase este recomandată în patologia nespecifică pulmonară. - S-a confirmat, că unele cefalosporine reduc frecvenţa apariţiei formelor polirezistente de M.tuberculosis.
Macrolidele	- În studiile in vitro s-a constatat o activitate antituberculoasă faţă de micobacterii într-un mediu neutru sau alcalin. - Influenţa asupra M.tuberculosis este mai probabilă în macrfage, pe când în focarul tuberculos inflamator acţiunea va fi mai slabă. - S-a elucidat sinergism între claritromicină şi izoniazidă şi rifampicină. - Spiramicina, şi alte macrolide, vor fi utilizate preponderent pentru tratamentul maladiilor nespecifice pulmonare asociate infecţiei cu micobacterii. - Macrolidele pot fi eficiente şi faţă de alte micobacterii (M.avium, M.fortuitum etc), inclusiv la bolnavii cu SIDA.
Oxazolidindionele	Linesolidul, prin capacitatea de a inhiba etapele precoce în sinteza proteinelor prin cuplarea cu subunitatea 50S şi secundar cu 30S manifestă activitate înaltă faţă de micobacterii şi se consideră un preparat antituberculos de perspectivă.

INTERACŢIUNILE MEDICAMENTOASE ALE ANTITUBERCULOASELOR.

Preparatul antituberculos	*Preparatele cu care interacţionează*	*Consecinţele interacţiunii*
1	2	3
Izoniazidă	antiacidele	micşorează absorbţia şi biodisponibilitatea izoniazidei.
	acidul aminosalicilic	poate inhiba metabolizarea hepatică cu creşterea concentraţiei plasmatice a acidului aminosalicilic.
	rifampicina	datorită inducţiei produse de rifampicină poate creşte hepatotoxicitatea izoniazidei prin formarea de metaboliţi toxici.
	etionamida	creşte posibilitatea tulburărilor psihice.
	fenitoina	creşte concentraţia plasmatică prin micşorarea metabolizării fenitoinei, îndeosebi la acetilatorii lenţi, cu creşterea riscului reacţiilor adverse (nistagm, ataxie, confuzie).
	piridoxina	previne reacţiile adverse (nevritele), produse de izoniazidă.
	diazepamul,carbamazepina, acidul valproic, triazolamul, etosuximida	diminuarea metabolismului cu creşterea concentraţiei plasmatice a preparatelor date cu simptoame de supradozare.
	insulina	antagonism cu insulina.
	alcoolul etilic	efectul antabus
	tioacetazona	creşte hepatotoxicitatea.
	halotanul	creşte riscul hepatotoxicităţii.
	teofilina	modificări variate ale farmacocineticii teofilinei.
	tiamina	micşorarea eficacităţii vitaminei.
	vitamina PP	antagonism competitiv.
Rifampicină	anticoagulantele indirecte; cloramfenicolul, tetraciclinele, ketoconazolul, teofilina, glucocorticoizii, asociaţiile estrogen-progestative, antidiabeticele orale, clonidina, digitoxina, ciclosporina, barbituricele	datorită inducţiei enzimatice, micşorează nivelele plasmatice şi eficacitatea acestor preparate care poate necesita creşterea dozelor.
	metadona	creşte eliminarea metadonei cu apariţia unor simptoame de abstinenţă.
	cloramfenicolul	cresc reacţiile adverse (asociere inadmisibilă).
	streptomicina	creşte ototoxicitatea, se micşorează efectul terapeutic, e posibilă disbacterioza, infiltraţia lipidică a ficatului.
Acid aminosalicilic	rifampicina	scade absorbţia antibioticului.
	sulfamidele	creşterea toxicităţii sulfamidelor.
	preparatele de plumb, argint, mercur, cupru	antagonism chimic.
	nicetamida, cafeina	micşorarea eficacităţii acestora.
	anticoagulantele indirecte	amplificarea efectului anticoagulant.
	calciu clorid, acid	micşorarea coagulabilităţii sângelui, pericol de hemoragii.

1	2	3
	ascorbic, menadiona	
Acid aminosalicilic	metamizolul, fenilbutazona, salicilații, ac.salicilic,	incompatibilitate farmacologică.
	barbituricele	micşorarea efectului acidului aminosalicilic datorită inducției enzimatice.
	insulina	creşte efectul acidului aminosalicilic.
	tireoidina	acțiune antagonistă asupra glandei tiroide.
Cicloserină	cloramfenicolul	creşterea toxicității, e posibilă dezvoltarea encefalitei.
	morfina	poate creşte acțiunea stimulatoare asupra SNC.
	piridoxina	antagonism.
	ac.folic	micşorarea efectului vitaminei.
	clorpromazina, trimeperidina	incompatibilitate farmacologică cu soluțiile lor.
Etionamidă	biguanidele	creşte efectul hipoglicemiant până la comă.
	oxacilina	formează precipitat la asocierea într-o seringă.
	cicloserina	creşte riscul reacțiilor neurotoxice, îndeosebi la pacienții cu dereglări neurologice sau psihice în anamneză.
	antituberculoasele	poate creşte unele reacții adverse, inclusiv convulsii.
	preparatele hepatotoxice	creşte hepatotoxicitatea (de evitat utilizarea concomitentă).

PREPARATELE ANTIPROTOZOICE
MALADIILE PROVOCATE DE PROTOZOARE

Agentul patogen	Maladia	Manifestarea clinică	Localizarea infecției
Pl.vivax şi Pl. ovale Pl. malariae Pl.falciparum	malaria de 3 zile malaria de 4 zile malaria tropicală	accese de febră	sânge, ficat
Entamoeba histolytica	amebiază	dizenterie, hepatită, abces hepatic, pulmonar etc.	intestinul gros, ficatul, pulmonii şi alte organe
Giardia (lamblia) intestinalis	lamblioză	duodenită, enterită, disfuncția căilor biliare	intestinul subțire, căile biliare
Trichomonas vaginalis	trichomonază	colpită, vaginită, uretrită	vaginul, uretra
Toxoplasma gondii	toxoplasmoză	depinde de organul afectat, avorturi, naşteri premature, malformații	ganglionii limfatici, intestinul, ochii, SNC, pulmonii şi alte organe interne
Balantidium coli	balantidiază	ulcerație, afecțiuni sistemice (rar)	intestinul gros
Leishmania tropica	Leishmanioză cutanată		pielea, mucoasele
Leishmania donovani	Leishmanioză viscerală		organele interne
Trypanosoma gambiense, rhodesiense	tripanosomoză africană (boala somnului)		
Trypanosoma cruzi	tripanosomoză americană (boala Chagos)		
Pneumocystis carinii	pneumocistoză	pneumonii	pulmonii etc.

CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIPROTOZOICE

Grupa	*Preparatele*
Antimalaricele	- clorochina, amodiachina, hidroxiclorochina, primachina, - chinina, meflochina, pirimetamina, trimetoprim, proguanil etc.
Chimioterapicele active în amebiază	- metronidazol, tinidazol, clorochina, tetraciclina, emetina, - cliochinol
Chimioterapicele active în giardoză	- metronidazol , tinidazol, furazolidona, mepacrina
Chimioterapicele active în trichomonază	- metronidazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, nitazol, - trichomonacida, furazolidona
Chimioterapicele active în balantidiază	- metronidazol, tetraciclina, monomicina, cliochinol
Chimioterapicele active în leishmanioză	- pentamidina, metronidazol, monomicina, meglumina, - stibogluconatul de sodiu, ketoconazol, solusurmina
Chimioterapicele active în toxoplasmoză	- pirimetamina, pentamidina, sulfamidele, co-trimoxazol - spiramicina, claritromicina, azitromicina
Chimioterapice active în tripanosomiază	- suramina, melarsoprol, pentamidina, benznidazol, nifurtrimox, - primachina
Chimioterapicele active în pneumocistoză	- co-trimoxazol, pentamidina, atovaquona

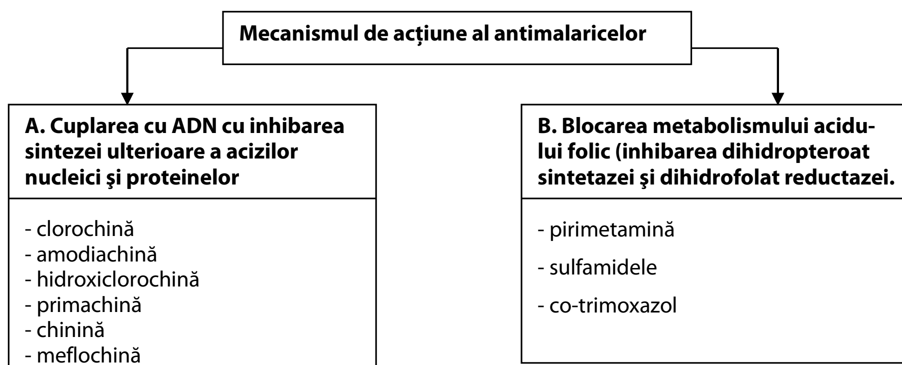
PREPARATELE ANTIMALARICE (antipaludice)
CLASIFICAREA ANTIMALARICELOR

I. După influenţa asupra formelor de plasmodii

A. Hematoşizotrope (Schizontocide hematice)	**B. Histoşizotrope (Schizontocide tisulare)**	**C. Lametotrope**
1. cu acţiune rapidă - clorochină - meflochină - chinină - halofantrină - hidroxiclorochină - artemisinină şi analogii ei. - amodiachină	- pirimetamină - primachină - proguanil	**1. gametocide sau gametostatice** - primachină - pirimetamină - clorochină - proguanil
2. cu acţiune lentă - pirimetamină - tetraciclinele - proguanil - mepacrină - sulfamidele - dapsonă **3. combinate** - maloprim - fansidar - fansime	1. tisulare primare (preeritrocitare) 2. tisulare secundare (paraeritrocitare)	**2. sporontocide** - pirimetamină - proguanil

II. După structura chimică

A. Derivaţii chinolinici	**F. Biguanide**
- chinină - meflochină	- proguanil
B. Derivaţii de 8 aminochinoline	**G. Tetracicline**
- primachină	- tetraciclină - doxiciclină - minociclină
C. Derivaţii de 4 aminochinoline	**H. Sulfone**
- clorochină - amodiachină	- dapsonă
D. Diaminopirimidine	**I. Macrolide**
- pirimetamină - trimetoprim	- eritromicină
E. Sulfamide	**J. Diverse**
- sulfalen - sulfadoxină - co-trimoxazol	- halofantrină -artemisinină



I. SPECTRUL ŞI MECANISMUL DE ACŢIUNE, EFECTELE CLOROCHINEI ŞI ANALOGILOR EI

Parametrii	*Caracterizarea parametrului*
Spectrul de acţiune	- clorochina este cel mai activ schizontocid hematic faţă de Pl. vivax, Pl. ovale, Pl. malariae şi tulpinile sensibile ale Pl. falciparum; - posedă activitate gametocidă moderată faţă de Pl. vivax; Pl. ovale şi Pl. malariae, dar nu Pl. falciparum. - nu acţionează asupra formelor preeritrocitare ale plasmodiilor.
Mecanismul de acţiune	blocarea sintezei enzimatice a ADN şi ARN → sau → formarea unor legături ionice cu alte tipuri cu → dereglarea transcripţiei şi replicării acizilor nucleici şi sintezei proteinelor - concentrarea în vacuole şi creşterea PH în ele cu dereglarea capacităţii parazitului de a metaboliza şi utiliza hemoglobina eritrocitară; - intervenţia în schimbul fosfolipidelor intraparazitare.
Efectele	- antimalaric; - antiinflamator (vezi preparatele antiinflamatoare); - antiamebic; - antiaritmic.

INDICAŢIILE ŞI PRINCIPIILE DE DOZARE ALE CLOROCHINEI ŞI ANALOGILOR EI.

Indicaţiile	*Principiile de dozare*
Accese acute de malarie provocate de Pl. vivax, Pl. ovale, pl. malariae, Pl. falciparum	- la adulţi: iniţial 600 mg clorochină bază sau doze echivalente ale sărurilor ei, apoi peste 6 ore - 300 mg şi ulterior câte 300 mg de 2 ori pe zi următoarele 2 zile; - la copii: iniţial 10mg/kg, peste 6 ore -5 mg/kg, apoi 5 mg/kg-2-4-zile; - în accesele grave şi comă provocată de Pl. falciparum, se pot folosi formele injectabile i/m câte 200 mg fiecare 6 ore (există un risc crescut al efectelor toxice grave, în deosebi la copii); - febra se anihilează peste 24-48 ore, iar parazitemia- 48-72 ore.
Tratamentul malariei provocate de Pl. malariae şi Pl. falciparum	- clorochină fosfat 1g doza iniţială, apoi câte 0,5g peste 6, 24, 48 ore.
Tratamentul radical al malariei cauzate de Pl. vivax şi Pl. ovale	- clorochina se asociază cu schizontocidele tisulare cu influienţă asupra formelor paraeritrocitare-primachina. Doza iniţială - 1g clorochină fosfat, apoi câte 0,5 g peste 6,24 şi 48 ore, urmând câte 0,5 la 10 şi 17 zi cu primachină fosfat /26,3 mg) zilnic timp de 14 zile, începând cu ziua a IV.
Chimioprofilaxia individuală (sau supresivă) a malariei.	- la adulţi, câte 300 mg clorochină bază sau 500 mg clorochină fosfat (la copii - respectiv 5mg/kg sau 8,3 mg/kg) în fiecare săptămână, începând cu 2 săptămâni înainte de intrarea în zona endemică, pe timpul aflării în ea şi 4săptămâni după revenire. Această metodă permite preîntâmpinarea acceselor tuturor formelor de malarie şi eradicarea infecţiei cu Pl. malariae şi Pl. falciparum.
Amebiaza hepatică	- în asociere cu emetina
Reumatism şi artrita reumatoidă	- de regulă, zilnic, doze mari timp de câteva luni (vezi preparatele antiinflamatoare).

CONTRAINDICAŢIILE, PRECAUŢIILE ŞI REACŢIILE ADVERSE ALE CLOROCHINEI ŞI ANALOGILOR EI

Contraindicaţiile şi precauţiile	*Reacţiile adverse*
- psoriazis, porfiria (poate provoca accese ale altor maladii); - graviditatea (deşi sunt date despre dezvoltarea surdităţii totuşi există şi recomandării pentru utilizarea în timpul graviditătii când beneficiul depăşeşte riscul pentru făt); - nu se recomandă asocierea cu preparatele ce pot provoca dermatită; - nu se prescriu pacienţilor cu modificări retiniene şi ale câmpului de vedere) în afară de cazurile când beneficiul depăşeşte riscul); - cu precauţie la bolnavii cu maladii hepatice, alcoolism, dereglări neurologice şi hematologice în anamneză.	În tratamentul şi profilaxia malariei, clorochina şi analogii ei se suportă, de regulă, bine. Rar pot fi: - simptome gastro-intestinale (pot fi atenuate prin administrarea în timpul mesei); - ameţeli, cefalee neînsemnată; - prurit (îndeosebi la negri), urticărie; - diminuarea acuităţii vizuale; - hemoliză la pacienţii cu deficit ereditar de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; - foarte rar diminuarea auzului, dezorientare, psihoze, convulsii, hipotensiune, tulburări patologice ale sângelui; - pe ECG – modificări ale undei T şi alungirea QRS; - la cumulare sunt posibile: retinopatie, miopatie, şi surditate; - dozele mari administrate i/m sau injectarea rapidă i/v pot provoca hipotensiune marcată, inhibarea respiraţiei şi stop cardiac.

SPECTRUL ŞI MECANISMUL DE ACŢIUNE, EFECTELE CHININEI ŞI MEFLOCHINEI

Parametrii	*Caracterizarea*
Spectrul de acţiune	- chinina revine ca remediu antimalaric datorită apariţiei formelor rezistente, îndeosebi a Pl. falciparum; - meflochina are activitate hematoşizotropă faţă de Pl.falciparum şi Pl.vivax; Influenţa asupra Pl. ovale şi Pl. malariae nu este suficientă, dar teoretic poate acţiona asupra schizonţilor lor.
Mecanismul de acţiune	- inhibarea activităţii multor sisteme enzimatice (se numesc "toxine cu acţiune protoplasmatică sistemică"); - formarea, prin intermediul legăturilor de hidrogen, de complexe cu spirala dublă de ADN, inhibând astfel transcripţia ADN-lui şi sinteza proteinelor; - se presupune că meflochina poate acţiona la nivelul membranei, precum şi asupra vacuolelor digestive ale parazitului.
Efectele	- antimalaric (hematocid faţă de toate tipurile plasmodiilor şi gametocid faţă de Pl.vivax şi Pl.ovale); - chinidinic asupra cordului; - ocitocinic asupra miometrului, îndeosebi în trimestrul III (chinina); - miorelaxant (chinina); - hipoglicemiant (chinina); - hipotensiv (chinina).

INDICAȚIILE CHININEI ŞI MEFLOCHINEI

Chinina	Meflochina
- accese acute ale malariei provocate de Pl.falciparum, sensibile sau rezistente la clorochină (i/v lent chinină dihidroclorid sau i/m soluție bine diluată); - tratamentul malariei provocate de Pl.falciparum rezistentă la clorochină (de regulă, în asociere cu alte preparate) – chinină sulfat 10 mg/kg 3 ori pe zi, timp de 3-7 zile, în asociere cu : - a) fansidar (comprimate în doză unică); - b) pirimetamină 25 mg 2 ori pe zi, timp de 3 zile şi sulfadiazină 0,5 g de 4 ori pe zi, timp de 5 zile; - c) tetraciclină 250-500 mg de 4 ori pe zi, timp de 7 zile sau clindamicină 900 mg de 3 ori pe zi timp de 3 zile); - profilaxia malariei provocate de Pl.falciparum în regiunile cu rezistență la clorochină, iar meflochina şi doxiciclina nu sunt accesibile; - convulsii nocturne ale picioarelor (200-300 mg); - în asociere cu clindamicina în tratamentul pacienților cu forme grave de babezioză, provocate de Babesia microti.	- profilaxia individuală a malariei cu Pl. falciparum rezistente la clorochină, precum şi posibil în cea provocată de Pl.vivax, Pl.ovale şi Pl.malariae (câte 250 mg săptămânal); - tratamentul malariei provocată de Pl.falciparum rezistente la clorochină (se indică câte 750-1250 mg într-o priză în formele uşoare şi moderate deoarece acționează lent).

REACȚIILE ADVERSE ALE CHININEI ŞI MEFLOCHINEI

Chinina	Meflochina
- greață, vomă, dureri în epigastru (datorită acțiunii iritante); - hemoliză (cauzată nemijlocit de chinină sau deficitul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei); - leucopenie, agranulocitoză, purpură trombocitopenică şi Henoch-Schonlein, hipotrombinemie; - hipoglicemie; - mutagenitate şi teratogenitate; - tromboflebite, hipotensiune, fibrilație ventriculară, convulsii la administrarea i/v; - intoxicații acute şi cronice; - sindromul "febra neagră" în urma hemolizei masive cu hemoglobinurie, azotemie, coagulare intravasculară, insuficienață renală, uremie şi moartea în 25-50% cazuri.	- greață, vomă, dureri în epigastru, diaree; - cefalee, amețeli; - extrasistolii; - temporar – leucocitoză, trombocitopenie şi creşterea transaminazelor; - dereglări psihice reversibile (convulsii, depresii, psihoze).

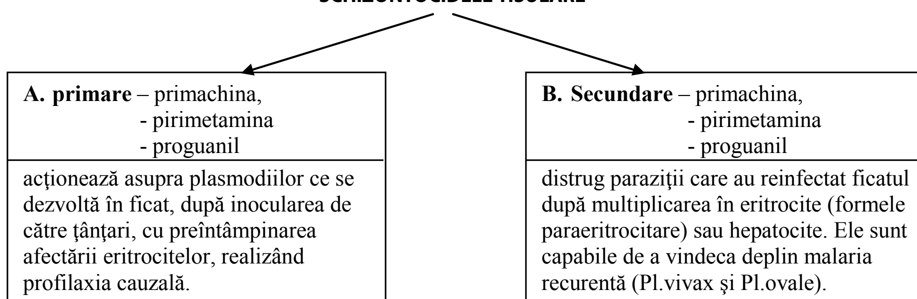
CONTRAINDICAȚIILE ŞI FARMACOCINETICA MEFLOCHINEI

Contraindicațiile	*Farmacocinetica*
- epilepsia şi dereglările psihice în anamneză; - copiii cu masa sub 15 kg până la 2 ani; - la gravide nu se recomandă, iar la femeile de vârstă fertilă de folosit anticoncepționalele; - asocierea cu chinina, antagoniştii calciului, β-adrenoblocantele; - persoanelor ce necesită atenție sporită şi coordonarea mişcărilor; - atenție cu anticonvulsivantele (valproații), pot fi convulsii.	- se foloseşte numai intern, deoarece la administrarea parenterală are acțiune iritantă locală marcată; - se absoarbe cu o disponibilitate sistemică bună; - se distribuie larg în organism, inclusiv SNC, se acumulează în eritrocite; - se cuplează bine cu proteinele plasmatice; - se metabolizează în ficat cu formarea de metaboliți activi; - se elimină predominant prin scaun (metaboliții activi) şi parțial prin urină; - $T_{0,5}$=13-33 zile, preparatul se poate determina în sânge timp de câteva luni după întreruperea utilizării.

ALTE SCHIZONTOCIDE HEMATICE CA ANTIMALARICE

Preparatele	*Caracteristica*
Halofantrina	- remediu activ faţă de formele Pl.falciparum şi Pl.vivax rezistente la clorochină; - date despre activitatea faţă de Pl.ovale şi Pl.malariae nu sunt suficiente; - se indică enteral în terapia formelor acute (preponderent cerebrală) ale malariei provocate de Pl.falciparum în dozele 500-600 mg fiecare 6 ore (nu mai mult de 3 ori), iar la copiii cu masa sub 40 kg – 8 mg/kg, se consideră preparat de rezervă în formele rezistente la clorochină; - se absoarbe rapid şi complet (îndeosebi în timpul mesei); - concentraţia maximă peste 3-5 ore; - se distribuie larg în ţesuturi; - se elimină prin scaun sub formă nemodificată ($T_{0,5}$ – 1-2 zile) sau metaboliţi ($T_{0,5}$ – 3-5 zile).
Sulfamidele şi sulfonii	- exercită acţiune hematoşizotropă faţă de Pl.falciparum după acelaşi mecanism ca şi faţă de bacterii; - Pl.vivax este slab influenţat; - acţiunea se dezvoltă lent; - se utilizează numai în combinaţii, dar şi în acest caz la ele se dezvoltă rezistenţă.
Doxiciclina	- se indică pentru profilaxia malariei provocate de Pl.falciparum cu plurirezistenţă (câte 100 mg/zi, în timpul aflării în zonă endemică şi 4 săptămâni după reîntoarcere); - nu se foloseşte pentru monoterapia formelor acute, dar este eficientă în asociere cu chinina.

SCHIZONTOCIDELE TISULARE



FARMACOCINETICA PRIMACHINEI ŞI PIRIMETAMINEI

Primachina	Pirimetamina
- absorbţie intestinală bună; - Cmax peste 1-2 ore, uneori peste 6 ore; - în organism, rapid se supune metabolizării cu formarea unor metaboliţi activi, care sunt responsabili şi de efectele toxice (methemoglobinemie); - participă în circulaţia enterohepatică; - se elimină preponderent prin rinichi sub formă de metaboliţi şi doar 1% neschimbată; - $T_{0,5} \approx$ 4-10 ore.	- absorbţie bună; - se distribuie larg în organism; - parţial se metabolizează; - până la 65% se elimină sub formă neschimbată prin rinichi; - $T_{0,5} \approx$ 4 zile (35-175 ore), dar persistă în sânge în concentraţii inhibitorii timp de 2 săptămâni.

SPECTRUL ŞI MECANISMUL DE ACŢIUNE, INDICAŢIILE PRIMACHINEI ŞI PIRIMETAMINEI

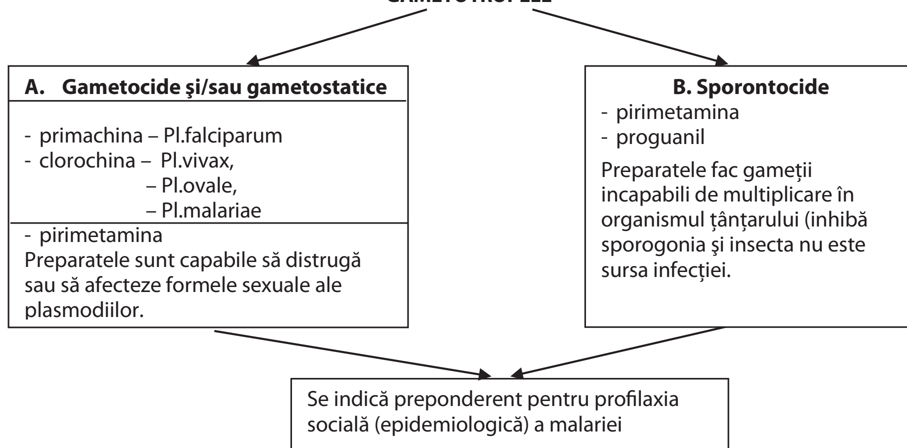
Parametrii	*Primachina*	*Pirimetamina (chloridina, daraprim, tindurin)*
Spectrul de acţiune	- exercită acţiune plasmocidă asupra formelor tisulare şi sexuale (aflate în sânge); - nu este activă faţă de formele eritrocitare; - manifestă o eficacitate deosebită faţă de formele tisulare secundare (paraeritrocitare) ale Pl.ovale şi Pl.vivax.	- acţionează asupra formelor tisulare ale Pl.falciparum şi uneori Pl.vivax, dar nu influenţează celelalte 2 forme de plasmodii; - are efect gametocid asupra tuturor tipurilor de plasmodii (se blochează sporogonia în organismul ţânţarului); - acţiunea schizontocidă hematică este mai slabă ca la clorochină şi se dezvoltă lent; - în concentraţii mai mari poate afecta Toxoplasma gondii, în deosebi în asociere cu sulfamidele.
Mecanismul de acţiune	- se fixează de ADN celulelor parazitare şi determină alterarea mitocondriilor lor.	- inhibă dihidrofolat reductaza, enzima ce asigură sinteza acidului tetrahidrofolic cu dereglarea ulterioară a sintezei bazelor purinice şi pirimidinice şi respectiv a acizilor nucleici. Manifestă o afinitate mai mare faţă de enzima parazitului decât a organismului uman.
Indicaţiile	- tratamentul malariei provocate de Pl.vivax (de 3 zile), inclusiv pentru eradicarea deplină după utilizarea schizontocidelor hematice. După tratamentul cu clorochină, se indică câte 15 mg bază primachină (sau 26,6 mg fosfat) pe zi, timp de 14 zile. La copii se prescrie primachină fosfat câte 0,5 mg/kg/zi, timp de 14 zile; - profilaxia antiepidemică (inter-sezonieră, antirecidivantă); - tratamentul pneumoniei provocate de Pneumocystis carinii în asociere cu clindamicina.	- tratamentul şi profilaxia malariei provocate de Pl.falciparum când parazitul este rezistent la clorochină; - se poate indica ca monoterapie sau în asociere cu sulfamidele sau sulfonii. Mai frecvent se indică sub formă de preparat combinat – fansidar sau maloprim (conţine 25 mg pirimetamină şi 500 mg sulfadoxină) câte 3 comprimate în doză unică la adult în asociere cu chinina. Însă, se consideră că chinina amplifică reacţiile adverse. Cu scop profilactic se indică câte un comprimat pe săptămână sau 2 comprimate peste 2 săptămâni.

CONTRAINDICAŢIILE, PRECAUŢIILE ŞI REACŢIILE ADVERSE ALE PRIMACHINEI ŞI PIRIMETAMINEI

Parametrii	**Primachina**	**Pirimetamina**
Contraindicaţiile şi precauţiile	- maladiile ţesutului conjuctiv; - granulocitopenie în anamneză; - I trimestru al gravidităţii şi după posibilitate până la naştere; - parenteral, din cauza hipotensiunii marcate; - deficitul de G-6-FDH.	- graviditatea.
Reacţiile adverse	Se întâlnesc rar la dozele terapeutice: - anorexie, dureri în epigastru şi abdomen (pot fi evitate prin administrarea în timpul mesei); - methemoglobinemie la doze mari. De regulă, mai frecvent este de origine toxică datorită metaboliţilor, precum şi idiosincrazică prin deficit de methemoglobinreductază; - anemie hemolitică la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază; - leucopenie până la agranulocitoză la doze mari.	De regulă se suportă bine. Uneori pot fi constatate: - cefalee, ameţeli; - senzaţii neplăcute în regiunea cordului. La doze mari: - anemie megaloblastică şi leucopenie, reversibile după suspendarea administrării. Acidul folic preîntâmpină aceste reacţii adverse, fără a influenţa eficacitatea.

PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ALE PROGUANILULUI (PALUDRIN, BIGUMAL)

Particularitățile	Proguanil
farmaco-dinamice	- acționează toate fazele de dezvoltare a plasmodiului; - după proprietăți este similar pirimetaminei.
farmacocinetice	- absorbție lentă (70-80%); - Cmax peste 3 ore; - se cuplează considerabil cu proteinele plasmatice; - se concentrează în eritrocite; - în organism, activitate manifestă metabolitul triazinic – cicloguanil, care este responsabil de eficacitate; - se elimină relativ rapid prin rinichi; - $T_{0,5} \approx$ 6-8 ore.
de utilizare	- se indică cu scop curativ 100-300 mg/zi; - cu scop profilactic câte 100-200 mg/zi, continuând 4 săptămâni după părăsirea zonei periculoase; - la copii până la 6 ani - 25-50 mg/zi, 6-12 ani - 50-100 mg/zi (rapid se dezvoltă rezistența).
Reacțiile adverse	- este unul din cele mai puțin toxice antimalarice; - se pot constata – vomă, diaree, dureri în abdomen, hematurie, cilindrurie, leucopenie.



INDICAȚIILE PREPARATELOR ANTIMALARICE

Indicațiile	*Preparatele utilizate*
1. Tratamentul acceselor de malarie, provocate de toți agenții	- schizontocidele cu acțiune rapidă. Clorochină - în formele sensibile provocate de Pl.falciparum, iar în formele rezistente – meflochina, chinina, pirimetamina, proguanil, doxiciclina etc.
2. Eradicarea malariei (tratamentul definitiv): A. malaria provocată de Pl.falciparum şi Pl.malariae. B. malaria provocată de Pl.vivax şi Pl.ovale	- schizontocidele hematice cu acțiune rapidă şi/sau lentă; - schizontocidele hematice (clorochina etc.) în asociere cu schizontocidele tisulare secundare (primachina).
3. Tratamentul acceselor grave sau comei malarice	- clorochină clorhidrat, chinină clorhidrat sau chinidină gluconat. În cazul infecției cu Pl.vivax şi Pl.ovale, după posibilitate, cât mai rapid se inițiază administrarea enterală a clorochinei şi primachinei.
4. Profilaxia individuală (supresivă) a malariei	- schizontocidele (pirimetamina); - schizontocidele tisulare (pirimetamina); - schizontocidele hematice (clorochina, meflochina etc.)
5. Profilaxia socială (colectivă, epidemiologică) a malariei	- gametocidele (primachina)
6. Profilaxia antirecidivantă (intersezonieră, preepidemică)	- schizontocidele tisulare secundare (primachina etc.)

PARTICULARITĂȚILE ARTEMISININEI ŞI ANALOGILOR EI CA ANTIMALARICE

Parametrii	*Particularitățile*
Preparatele	- artemisinina (chinghaosu) – lactonoendoperoxid din planta chineză (qing hao) utilizat ca antipiretic în China timp de peste 2000 ani; - preparatul este puțin solubil în apă şi ulei; - artesunat – analog hidrosolubil pentru administrare enterală şi i/v; - artemeter – analog liposolubil pentru introducerea enterală şi i/m; - arteeter – derivat liposolubil al artemeterului.
Farmacocinetica	- absorbția bună; - Cmax peste 1 oră; - hidroliza rapidă până la metabolitul biologic activ – dihidroching hao su; - preparatul inițial şi apoi metabolitul se distribuie larg în țesuturi; - se elimină rapid cu $T_{0,5} \approx 4$ ore.
Farmacodinamia	- schizontocid hematic față de toate tipurile de plasmodii, inclusiv Pl.falciparum, rezistent la clorochină; - nu influențează stadiul hepatic de dezvoltare al plasmodiului şi nu preîntâmpină recidivele.
Indicațiile	- sunt îndeosebi eficiente în forma cerebrală a malariei, provocată de Pl.falciparum; - recidivele constituie 40% după un tratament de 1-3 zile, dar se reduc semnificativ la un tratament mai durabil (7 zile); - schemele de tratament des sunt empirice.
Reacțiile adverse	- provoacă puține reacții adverse; - la şobolani şi şoricei s-a constatat acțiune embriotoxică (nu se recomandă gravidelor); - inhibarea măduvei spinării la animale, iar la om – reticulocitopenie.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN AMEBIAZĂ
CLASIFICAREA

I. DUPĂ UTILIZAREA CLINICĂ	
A. Amebicide eficiente în orice localizare a infecției	**B. Amebicide eficiente la localizarea infecției în intestin**
- metronidazol - tinidazol etc.	- iodochinol - paromomicină - diloxanid - etofamid - cliochinol - eritromicină - teclozan - iatren
C. Amebicide eficiente la localizarea infecției în lumenul şi peretele intestinal	**D. Amebicide eficiente la localizarea infecției în peretele intestinal şi ficat**
- tetraciclinele	- emetină - dihidroemetină
E. Amebicide eficiente la localizarea infecției în ficat	
- clorochină	
II. DUPĂ APARTENENȚA DE GRUPĂ	
A. Derivați de nitroimidazol	**B. Emetine (alcaloizi din ipecacuană)**
- metronidazol - tinidazol - ornidazol	- emetină - dihidroemetină
C. Antibiotice	**D. Derivați de 4-aminochinoline**
- tetracicline - paromomicină - eritromicină	clorochină
E. Derivați de dicloracetamide	**F. Derivați de hidroxichinoline**
- diloxanidă - teclozan - etofamid - clefamid	- iodochinol - cliochinol
G. Derivat de 8-oxichinolină	
- iatren	

FORMELE CLINICE ALE AMEBIAZEI ŞI TRATAMENTUL LOR

Forma clinică	*Preparatele*	
	de elecție	***de alternativă***
Infecție intestinală asimptomatică	- diloxanidă	- iodochinol - paromomicină
Infecție intestinală minoră şi moderată (colite nedizenterice)	- metronidazol + diloxanidă sau iodochinol	1) diloxanidă sau iodochinol + tetraciclină, apoi clorochină sau 2) paromomicină, apoi clorochină
Infecție intestinală gravă (dizenteria)	1) metronidazol + diloxanidă sau iodochinol; 2) metronidazol parenteral (în cazuri separate) apoi enteral metronidazol + diloxanidă sau iodochinol	1) tetraciclină + diloxanidă sau iodochinol, apoi clorochină sau 2) dihidroemetină sau emetină, apoi tetraciclină + diloxanidă sau iodochinol, apoi clorochină
Abcese hepatice	1) metronidazol + diloxanidă sau iodochinol, apoi clorochină	1) dihidroemetină sau emetină, apoi clorochină + diloxanidă sau iodochinol
Infecții extraintestinale	1) metronidazol + diloxanidă sau iodochinol;	1) dihidroemetină sau emetină, apoi diloxanidă sau iodochinol

FARMACOLOGIA EMETINEI ŞI DIHIDROEMETINEI

Parametri	*Caracterizarea*
Structura	- Emetina - alcoloid din rădicinile de ipecacuană (uragoga ipecacuanha); - emetina şi dihidroemetina se obțin şi pe cale sintetică.
Spectrul de acțiune	- acționează asupra trofozoiților Entamoeba histolytica din ficat, peretele intestinal, dar nu asupra celor din lumenul intestinal; - uneori sunt eficiente față de Balantidium coli, Fasciola hepatica şi Paragonimus westermani.
Mecanismul de acțiune	- inhibă ireversibil sinteza proteinelor datorită blocării funcției ADN-ului.
Indicațiile şi regimul de dozare	- dizenteria amebiană (formele grave, pentru cuparea simptomelor grave). Se indică câte 1 mg/kg, i/m, zilnic (de regulă 3-5 zile) până la suspendarea simptomelor grave (doza maximă pentru emetină- 65 mg, dihidroemetină – 90 mg). La copii, doza zilnică se subdivizează în 2 prize; - abces hepatic şi infecție extraintestinală: se prescriu doze de 1 mg/kg/zi i/m timp de 8-10 zile.
Contraindicațiile şi precauțiile	- afecțiuni organice ale cordului şi rinichilor; - polinevrite recente sau în anamneză; - copiii mici; - graviditatea; - utilizarea mai mult de 10 zile; - spitalizarea şi tratamentul se face sub control medical.
Reacțiile adverse	Sunt minore şi slabe la utilizarea timp de 3-5 zile, dar cresc la folosirea timp de 10 zile şi mai mult. - tahicardie, aritmii, cardialgii, hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă (inhibă contractilitatea, conductibilitatea, blochează adreno- şi colinoreceptorii); - greață, vomă (de origine periferică şi centrală), diaree; - slăbiciune musculară, tremor, neuralgie; - hipersensibilitate în locul injecției, abcese sterile; - dereglări hepatice şi renale.
Farmacocinetica	- slab se absorb din tubul digestiv; - exercită acțiune iritantă marcată asupra mucoasei cu vomă; - se indică parenteral; - cumulează în primul rând în ficat, plămâni, splină şi rinichi; - se elimină lent prin rinichi (urme de preparate se determină timp de 1-2 luni după suspendarea tratamentului.

FARMACOLOGIA DILOXANIDEI ŞI IODOCHINOLULUI

Parametrii	Diloxanida	Iodochinol
Spectrul de acţiune	- efect amebicid direct numai asupra paraziţilor localizaţi în lumenul intestinal	- nu acţionează asupra trofozoiţilor numai din lumenul intestinal; - Dientamoeba fragilis; - Giardia (lamblia); - E.coli.
Mecanismul de acţiune	nu este cunoscut	nu este cunoscut
Indicaţiile şi regimul de dozare	- monoterapie în amebiaza asimptomatică, formele uşoare asociat cu alte preparate; - formele moderate şi grave (mai puţin eficient) în combinaţie; - în abcese hepatice, pentru nimicirea infecţiei intestinale. Se indică câte 500 mg de 3 ori pe zi în timpul mesei, timp de 10 zile la adulţi. La copii -doza 20 mg/kg în 3 prize, timp de 10 zile.	- preparat de alternativă în amebiaza asimptomatică, formele uşoare şi moderate; - amebiaza intestinală gravă (pentru nimicirea ulterioară a infecţiei); - abcesul hepatic şi alte forme extraintestinale pentru combaterea infecţiei intestinale concomitente. Se indică câte 650 mg 3 ori pe zi timp de 21 zile; la copii în doza 30-40 mg/kg/zi (până la 2 g) în 3 prize, timp de 21 zile. - infecţia cu Dietamoeba fragilis (650 mg 3 ori pe zi, 10 zile sau în asociere cu tetraciclină 0,25 4 ori pe zi timp de 7 zile); - unele cazuri de infecţie cu Giardia (lamblia) şi E.coli.
Contraindicaţiile şi precauţiile	- graviditate; - copiii până la 2 ani.	- insuportabilitatea iodului; - afecţiuni hepatice; - maladiile glandei tiroide; - copii mici (controlul oftalmologic până şi în timpul terapiei).
Reacţiile adverse	De regulă se suportă bine: - meteorism; - greaţă, spasme abdominale.	Este mai toxic: - atrofia nervului optic; - pierderea vederii; - neuropatii periferice; - sindrom neurotoxic – neuropatia mielooptică (mai frecvent la cliochinol); - diaree, greaţă, vomă; - gastrite, discomfort abdominal; - mărirea neînsemnată a glandei tiroide; - este mai toxic la sugari şi copii mici.
Farmacocinetica	- în intestin, diloxanida furoat se scindează în componenţii respectivi; - diloxanida se absoarbe 90%şi se transformă în glucuronid, care imediat se elimină prin urină; - fracţia neabsorbită crează concentraţii amebicide suficiente	- $T_{0,5}$ = 11-14 ore.

PARTICULARITĂȚILE ACȚIUNII AMEBICIDE ALE UNOR PREPARATE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL AMEBIAZEI

Preparatul	*Particularitățile*
Metronidazol	- acționează asupra trofozoiților, dar nu asupra cistelor E.histolytica; - este preponderent un amebicid tisular; - în cazul infecției din lumenul intestinal eficacitatea este deplină numai la asocierea cu amebicidele intestinale; - se indică câte 750 mg 3 ori pe zi - la adulţi şi 35-50 mg/kg/zi, în 3 prize la copii timp de 10 zile; - e posibilă administrarea i/v, dar cât mai rapid se trece la terapia enterală.
Clorochina (chingamina, delaghil)	- se foloseşte numai când infecția este în ficat (abces hepatic); - nu acționează asupra altor localizări ale amebelor; - se asociază în alte forme de amebiază pentru preîntâmpinarea afectării ficatului; - în dizenteria amebiazică se indică câte 500 mg (sare) zilnic timp de 14 zile (la copii 16 mg/kg/zi); - în abcesul hepatic - câte 500 mg 2 ori pe zi, timp de 2 zile şi apoi 500 mg/zi, timp de 19 zile (16 mg/kg/zi – la copii); - în colitele nedizenterice - câte 500 mg/zi, timp de 7 zile (la copii 16 mg/kg/zi).
Tetraciclinele	- efect direct asupra amebelor, prin inhibarea florei intestinale aerobe ce foloseşte oxigenul. Astfel, se acumulează oxigenul ce afectează E.histolitica deoarece ea este un anaerob; - se poate indica ca alternativă în colitele nedizenterice şi dizenteria amebiazică. Se prescrie câte 250 mg 4 ori pe zi, timp de 10 zile, iar în formele grave de dizenterie - câte 500 mg 4 ori pe zi 5 zile, apoi 250 mg 4 ori pe zi încă 5 zile; - nu se indică gravidelor şi copiilor până la 8 ani. Peste 8 ani dozele constituie 20 mg/kg/zi în 4 prize timp de 10 zile.
Paromomicina	- aminoglicozid din Streptomyces rimosus, similar cu neomicina, canamicina, streptomicina; - este un amebicid cu acțiune directă şi indirectă (inhibă microflora aerobă); - este unicul antibiotic cu eficacitate înaltă față de amebele localizate în lumenul intestinal şi care poate fi folosit ca monoterapie; - slab se absoarbe din intestin; - se indică preponderent ca alternativă în infecția asimptomatică, formele uşoare şi moderate (colite nedizenterice); - se prescrie câte 25-35 mg/kg bază (maxim 3 g) în 3 prize, timp de 7 zile, după masă la adulți şi copii.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRICHOMONADOZĂ
CLASIFICAREA

A. Derivații nitroimidazolului	
- metronidazol - ornidazol - nimorazol - tenonitrozol - tinidazol - secnidazol - aminitrazol	
B. Derivații nitrofuranului	**C. Derivații de chinolină**
- furazolidonă	- trichomonocidă

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL LAMBLIOZEI
CLASIFICAREA

A. Derivații nitroimidazolului	
- metronidazol - ornidazol - nimorazol - tinidazol - secnidazol	
B. Derivații nitrofuranului	**C. Derivații acridinici**
- furazolidonă	- mepacrină

CARACTERIZAREA PREPARATELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL LAMBLIOZEI

Mepacrina	*Caracterizarea*
Mecanismul de acțiune	Posibil, se realizează prin competiția cu riboflavina, cu inhibarea activității enzimelor cheie a parazitului.
Farmacocinetica	- absorbție intestinală bună, cu participarea în circulația entero-hepatică; - cumulează în țesuturi, colorându-le în galben, cu eliminare lentă; - parțial se elimină lent prin urină (se poate determina în urină timp de 2 luni după suspendare).
Indicațiile	- în lamblioză, la adulți, câte 0,1 de 3 ori pe zi după masă cu cantități mari de apă, timp de 5-7 zile, la copii până la 10 luni câte 2 mg pe zi la fiecare lună, iar până la 15 ani câte 20 mg pe zi la fiecare an; - în tenioze câte 1 g în doză unică.
Reacțiile adverse	- frecvent se constată cefalee, amețeli, vomă; - rar pot survine: erupții cutanate (foarte rar dermatită exfoliativă), matitatea sclerei, retinopatie, dereglări ale hematopoezei, necroză acută a ficatului, psihoză toxică; - colorarea în galben a pielii (dar nu a sclerei) şi pigmentarea sură a unghiilor (sunt reversibile).
Contraindicațiile	- afecțiuni renale şi/sau hepatice; - psihoze.
Derivații nitroimidazolului şi nitrofuranului (vezi capitolele respective)	

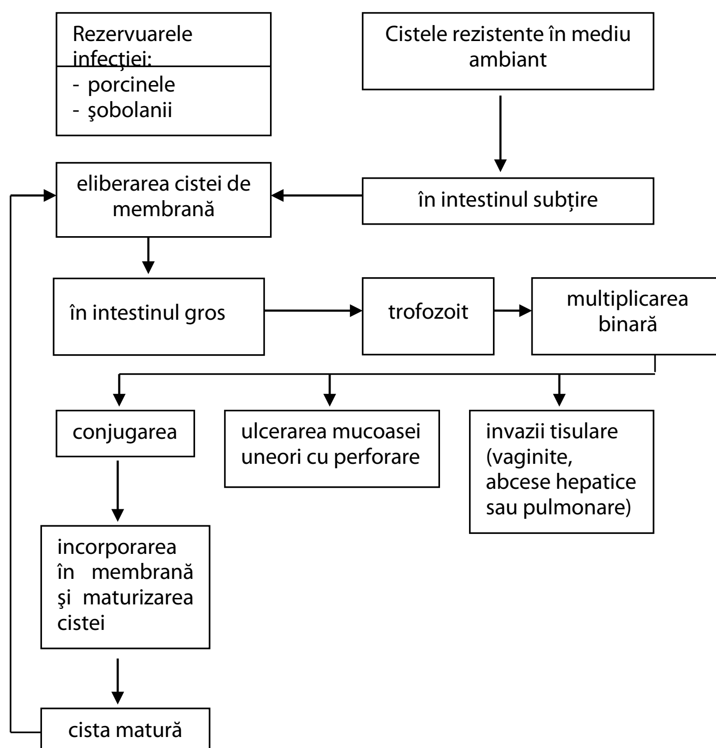
PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TOXOPLASMOZEI
CLASIFICAREA

A. Diaminopirimidinele	**B. Sulfamidele**
- pirimetamină	- co-trimoxazol
C. Macrolidele	**D. Diamidele**
- claritromicină - azitromicină - spiramicină	- pentamidină

INDICAȚIILE PREPARATELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TOXOPLASMOZEI

Indicațiile	*Preparatele*
1. Formele benigne de toxoplasmoză dobândită	- macrolidele; - co-trimoxazol
2. Toxoplasmoza gravidelor	- macrolidele (şi în primul rând azitromicina)
3. Forme grave de toxoplazmoză ereditară şi dobândită	- pirimetamină + sulfadiazină
4. Toxoplasmoză la pacienții cu imunodeficit (SIDA etc.)	- pirimetamină + sulfadiazină + claritromicină sau co-trimoxazol + macrolide

INFECŢIA CU BALANTIDIUM COLI



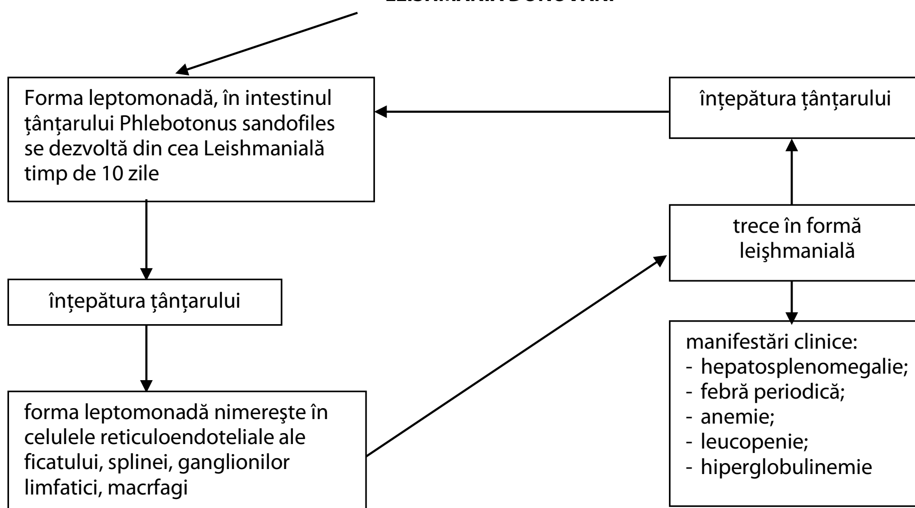
MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN BALANTIDIAZĂ
CLASIFICAREA

A. Derivaţii de nitroimidazol	B. Antibioticele	C. Diverse
- metronidazol etc.	- tetraciclinele - monomicină - ampicilină	- chiniofon

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL LEISHMANIOZEI
CLASIFICAREA

I. După utilizarea clinică			
Leishmanioza viscerală		**Leishmanioza cutanată**	
- stibogluconat de natriu - meglumină - solusurmină	- pentamidină - dioxistilbamidină - amfotericina B	- mepacrină - metronidazol - monomicină, - paromomicină	- stibogluconat de natriu - solusurmină - meglumină

II. După apartenenţa de grupă			
A. Derivaţii de stibiu			**D. Derivaţii de nitroimidazol**
- stibogluconatul de natriu	- meglumină	- solusurmină	- metronidazol
B. Derivaţii diamidinei			**E. Derivaţii acridinici**
- pentamidină	- dioxistilbamidină		- mepacrină
C. Antibiotice			
- amfotericină B	- monomicină	- paromomicină	



MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE PREPARATELOR UTILIZATE IN LEISHMANIOZĂ

Mecanismul de acţiune	*Preparatele*
- interacţiunea cu grupele tiolice (SH) şi dereglarea sintezei ATP	solusurmina, stibiogluconatul de natriu
- cuplarea cu ADN şi dereglarea sintezei acizilor nucleici şi proteinelor	- pentamidina - der. nitroimidazolului
- cuplarea cu ergosterolul membranei citoplasmatice şi dereglarea permeabilităţii ei	- amfotericina B
- dereglarea sintezei proteinelor	- monomicina - paramomicina
- inhibarea activităţii enzimelor - cheie şi antagonismul cu riboflavina	- mepacrina

SPECTRUL, MECANISMUL DE ACȚIUNE, FARMACOCINETICA COMPUŞILOR DIN STIBIU

Parametrii	*Caracterizarea*
Spectrul de acțiune	- Leishmania Donovani şi tropica; - Leishmania Borovski (agentul ulcerului pendinic); - Tripanosoma gambiense - Filaria bancrofti; - Schistosoma haematobium şi mansoni (agentul bilgarciozei); - Treponema pertenue (agentul frambeziei)
Mecanismul de acțiune	În organism compuşii pentavalenți ai stibiului se reduc în trivalenți care se cuplează cu grupele tiolice (SH) ale enzimelor cu dereglarea activității lor.
Farmacocinetica	- compuşii solubili se absorb uşor; - preparatele se rețin în ficat, fiind transformate în compuşi trivalenți; - derivații trivalenți se elimină prin intestin, iar cei pentavalenți- prin rinichi.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE ALE PREPARATELOR DIN STIBIU

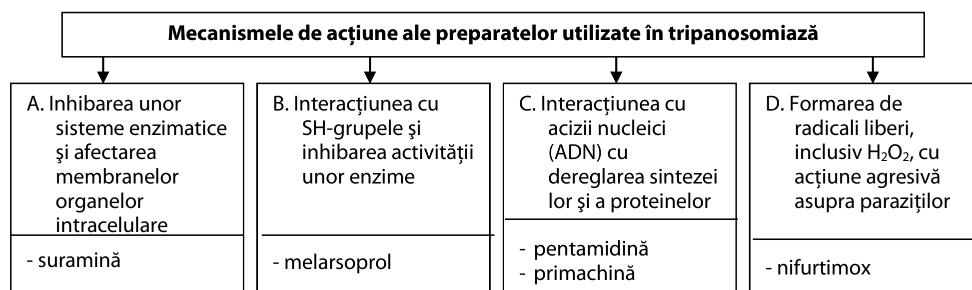
Indicațiile	*Regimul de dozare*
A. Leishmanioza viscerală	- Solusurmina se administrează i/v în soluție de 20% reieşind din dozele: la adulți: 0,1 g/kg sau 0,5 ml/kg pe zi în 2 prize (dimineața şi seara), iar la cură - 1,4-1,8 g/kg; la copii: până la 7 ani – 0,15 g/kg/zi, 7-14 ani 0,12 g/kg/zi într-o priză, iar la cură 1,5-1,8 g/kg (până la 7 ani) şi 1,4-1,7 g/kg (7-14 ani). Injecțiile se efectuează zilnic, începând cu doze egale cu 1/3 din cele terapeutice nictemerale, apoi doza treptat se majorează până la cea pentru 24 ore (peste 3-4 injecții). În cazul dezvoltării lente a efectului curativ şi/sau agravarea stării pacientului doza nictemerală se poate majora după 7-8 injecții la copii până la 0,15 g/kg (0,75 ml), iar la adulți - 0,12 g/kg (0,6 ml) (durata curei 1,5-3 săptămâni). La însănătoşirea mai rapidă administrarea solusurminei se poate întrerupe, cu controlul dispanseric timp de 2-4 săptămâni. În cazul recidivei cura se repetă. - Stibogluconatul de natriu (pentostam) se administrează i/v câte 600 mg zilnic la adulți şi 10 mg/kg la copii, timp de 10 zile. - Meglumina (glucantim) se injectează i/m profund câte 60-100 mg/kg/zi, timp de 10-12 zile cu întrerupere de 4-6 săptămâni după ce cura se repetă. În I zi se administrează 25% din doză, în a II zi – 75%, apoi doza deplină timp de 8-12 zile.
B. Leishmanioza cutanată	- Solusurmina se indică la copii până la 7 ani - 0,1 g/kg (0,5 ml/kg), 7-14 – 0,08 g/kg (0,4 ml/kg) şi peste 14 ani – 0,07 g/kg (0,35 ml/kg). Injecțiile se efectuează zilnic, începând cu 1/3-1/4 din doza nictemerală, iar peste 3-4 injecții se atinge doza deplină. Durata curei - 3-4 săptămâni. În caz de recidive cura se repetă peste 2 luni. - Stibogluconatul de natriu se foloseşte în formele grave, în cure a câte 6-10 injecții sau administrarea în focar câte 2 mg cu întrerupere de o săptămână.

CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE PREPARATELOR DIN STIBIU

Contraindicațiile	Reacțiile adverse	
- prezența unei maladii acute; - distrofie marcată; - intoxicații în urma maladiilor cronice; - afecțiuni grave ale organelor interne ce nu sunt cauzate de leishmanioză; - tuberculoză pulmonară.	Efecte adverse toxice caracteristice sărurilor metalelor grele. Pot fi: - gust metalic în gură; - greață, vomă, diaree; - cefalee, amețeli, halucinații; - creşterea sau micşorarea bruscă a temperaturii; - dureri musculare, bradicardie; - icter;	- hematurie; - dereglări ale hematopoezei (anemie hemolitică) agranulocitoză); - accese de tuse; - artralgii; - hepatită; - reacții anafilactice; - erupții cutanate.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TRIPANOSOMIAZEI
CLASIFICAREA

I. După utilizarea clinică	
A. Tripanosomiaza africană	**B. Tripanosomiaza americană**
- suramină - pentamidină - melarsoprol	- nifurtimox - primachină - puromicină
II. După apartenența de grupă	
A. Derivații diamidinei	**D. Antibiotice**
- pentamidina	- puromicină
B. Compuşii organici de arseniu	**E. Derivații de nitrofuran**
- melarsoprol	- nifurtimox
C. Derivații de 8-aminochinoline	**F. Derivații de ornitină**
- primachină	- eflornitrină



FARMACOLOGIA MELARSOPROLULUI

Parametrii	**Melarsoprol**
Structura	- compus organic trivalent al arseniului (melarsenoxid în asociere cu dimercaprol).
Spectrul de acțiune	- Trypanosoma gambiense; - Trypanosoma rhodesiense
Mecanismul de acțiune	- selectiv se captează de tripanosome unde interacționează cu grupele tiolice (SH) ale proteinelor şi unor enzime cu dezvoltarea unui efect tripanocid.
Indicațiile şi regimul de dozare	- tripanosomiaza africană, în caz când paraziții penetrează în SNC şi provoacă simptome de meningoencefalită şi meningomielită (eficacitatea – 80-90%). Se administrează i/v lent, în doza 3,6 mg/kg (dar nu mai mult de 180 mg) zilnic în cicluri a câte 3 zile de 3 ori sau 2 cicluri a câte 4 zile cu întreruperi de o săptămână. Doza pentru copii – 1,8 mg/kg/zi.
Reacțiile adverse	Posedă toxicitate înaltă, caracteristică compuşilor de arseniu. Pot fi: - febră inițială (tip Herksgheimer); - hipotensiune arterială; - vomă, dureri, abdominale; - albuminurie; - edeme; - erupții cutanate; - polinevrite; - encefalopatie reactivă la 10% (uneori gravă, îndeosebi la pacienții cu invazie marcată); - anemie hemolitică la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.
Farmacocinetica	- se administrează i/v; - penetrează SNC, creând concentrații 20% din cele plasmatice; dar suficiente pentru efect; - $T_{0,5}$ = 24 ore.

FARMACOLOGIA SURAMINEI

Parametrii	***Suramina (antripol)***
Spectrul de acţiune	- Trypanosoma gambiense; - Trypanosoma rhodesiense; - Onchocerca volvulis (formele mature ale filariei)
Mecanismul de acţiune	- se captează activ de celulele paraziţilor în care inhibă unele sisteme enzimatice şi lizează membranele unor organite celulare cu dezvoltarea unui efect tripanocid.
Indicaţiile	- tripanosomiaza africană (boala somnului). Este activă faţă de paraziţii aflaţi în vasele sanguine şi limfatice (faza limfohematogenă); - profilaxia tripanosomiazei africane la persoanele ce se află în zonele endemice; - oncocercoza (se foloseşte după dietilcarbamazină care acţionează asupra microfilariilor, iar suramina - asupra formelor mature ale parazitului).
Regimul de dozare	- cu scop curativ în tripanosomiaza africană se administrează i/v lent soluţia de 10%, iniţial în doză-test de 100-200 mg pentru excluderea reacţiilor toxice. După aceasta se introduce doza obişnuită pentru adult 1 g în I, III, VII zi, apoi o dată pe săptămână, timp de 2-7 săptămâni. Tratamentul se repetă peste nu mai puţin de 3 luni; - cu scop profilactic se indică câte 1 g pe săptămână, timp de 5-6 săptămâni.
Reacţiile adverse	Suramina este o substanţă toxică. - reacţie acută sub formă de greaţă, vomă, colaps şi comă (îndeosebi la pacienţii cu dereglări psihice şi hipotrofie); - alte reacţii adverse: febră, nevrită periferică, erupţii cutanate, afectare toxică a rinichilor; - rar: anemie hemolitică, agranulocitoză. Tratamentul se efectuează sub control medical cu determinarea stării clinice, funcţiei rinichilor.
Farmacocinetica	- foarte puţin se absoarbe la administrarea internă, iar la cea i/m provoacă acţiune iritantă marcată; de aceea se foloseşte i/v; - se cuplează intens cu proteinele plasmatice, cu eliberare lentă; - după o doză unică se determină în sânge timp de 3 luni; - nu penetrează bariera hematoencefalică; - se elimină lent prin rinichi, unde crează concentraţii mari.

FARMACOLOGIA PENTAMIDINEI

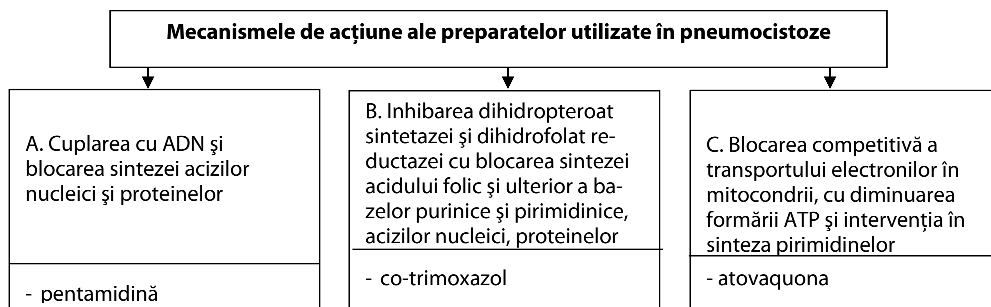
Parametrii	**Pentamidina (lomidin, pentacarinat)**
Spectrul de acțiune	- Trypanosoma gambiense şi rhodesiense; - Leishmania donovani; - Pneumocistis carinii; - Blastomyces dermatitidis.
Mecanismul de acțiune	- se cuplează cu ADN, dereglând sinteza acizilor nucleici, proteinelor şi fosfolipidelor.
Indicațiile şi regimul de dozare	- tripanosomiaza africană, ca alternativă la suramină în faza limfohematogenă. Se indică câte 2,5-3 mg/kg/zi, i/m fiecare 2 zile, în cure câte 8-10 injecții, cu repetarea curei peste o lună; - profilaxia tripanosomiazei africane în doza 4 mg/kg odată în 5-6 luni; - tratamentul leishmaniozei viscerale (ca alternativă a stibogluconatului de natriu), formele grave. Doza – 2-4 mg/kg/zi i/m, până la 15 doze; - tratamentul pneumocistozei (ca alternativă la co-trimoxazol) în doza 4 mg/kg/zi i/m timp de 2-3 săptămâni; - profilaxia infecției cu Pneumocistis carinii la bolnavii cu SIDA (inhalator câte 300 mg fiecare 4 săptămâni); - blastomicoze (America de Nord).
Contraindicațiile şi precauțiile	- bolnavii cu hipo- sau hipertensiune arterială; - diabet zaharat manifest sau latent; - alimentare insuficientă; - anemie, trombocitopenie; - disfuncții renale sau hepatice.
Reacțiile adverse	La administrarea i/m: - hipotensiune arterială cu tahicardie (cauzată de eliberarea histaminei şi simpatoplegie); - cefalee, amețeli, nelinişte; - vomă; - uneori lipotimie; - dureri în locul injecției (abcese şi ulcere aseptice); - erupții cutanate; - dereglări hepatice; - neutropenie; - hipocalciemie, hiperkaliemie, hiponatriemie; - proteunurie; - micşorarea folaților în sânge; - acțiune toxică asupra aparatului insular (β-celulelor) cu hipoglicemie inițială (datorită eliberării insulinei), apoi hiperglicemie, care la utilizarea îndelungată poate duce la diabet zaharat reversibil; - acțiune neurotoxică cu azotemie; - rar: anemie megaloblastică, pancreatită acută, trombocitopenie, purpură trombocitopenică, necroză epidermală toxică, nefrotoxicitate.
Farmacocinetica	- se absoarbe rău din tubul digestiv; - se administrează i/m cu absorbție şi repartizare rapidă în țesuturi; - se acumulează în ficat, splină şi rinichi; - nu creează concentrații eficiente în creier şi lichidul cerebrospinal; - penetrează placenta.

FARMACOLOGIA NIFURTIMOXULUI ŞI EFLORNITINEI

Parametrii	Nifurtimox (lampit)	Eflornitina (ornidil)
Structura	- derivat de nitrofuran	- derivat de difluorornitină
Spectrul de acţiune	- Trypanosoma crusi (formele extra- şi intracelulare)	- Trypanosoma gambiense; - Pneumocistis carinii (mai puţin activ); - proprietăţi oncostatice.
Mecanismul de acţiune	- formează unii radicali liberi, îndeosebi H_2O_2, care sunt foarte toxici pentru paraziţi.	- inhibă ornitindecarboxilaza, enzimă ce influenţează sinteza poliaminelor, necesare pentru multiplicarea şi diferenţierea celulelor microorganismelor. Sensibilitatea înaltă a tripanosomelor se explică prin turnoverul mai mic al enzimei la ele.
Indicaţiile şi regimul de dozare	- tripanosomiaza americană (boala Chagas) în forma acută şi cronică. Se indică intern câte 8-10 mg/kg/zi, timp de 120 zile la adulţi. La copii până la 10 ani – 15-20 mg/kg/zi, 10-16 ani – 12,5-15 mg/kg/zi, timp de 90 zile.	- tripanosomiaza americană, inclusiv stadiul cu afectarea SNC. Se administrează i/v prin perfuzie câte 100 mg la intervale de 6 ore, timp de 14 zile. Utilizarea enterală e mai puţin eficientă.
Reacţiile adverse	**Frecvent:** - anorexie cu pierdere ponderală; - greaţă, vomă; - dureri abdominale; **Sunt posibile:** - cefalee, ameţeli; - nelinişte, nervozitate, insomnie; - dereglări de orientare; - depresii; - parestezii, polinevrite; - reacţii alergice cutanate. Alcoolul creşte riscul reacţiilor adverse	toxicitate înaltă, frecvent: - anemie, leucopenie, trombocitopenie; - diaree; - uneori convulsii; - surditate (la tratament îndelungat).
Farmacocinetica		- biodisponibilitatea 54%; - penetrează bine în SNC; - 80% se elimină neschimbată prin urină; - $T_{0,5} \approx 3$ ore.

PREPARATELE UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZE
CLASIFICAREA

A. Sulfamidele combinate	B. Derivaţii diamidinei	C. Derivaţii de hidroxinaftochinonă
- co-trimoxazol	- pentamidină	- atovaquonă



INDICAŢIILE PREPARATELOR UTILIZATE ÎN PNEUMOCISTOZE

Indicaţiile	*Preparatele*
- tratamentul pneumoniilor provocate de Pneumocistis carinii	- co-trimoxazol (de elecţie); - atovaquona (în formele uşoare şi moderate); - pentamidina (ca alternativă la co-trimoxazol).
- profilaxia infecţiei cu Pneumocistis carinii la bolnavii cu SIDA	- pentamidina (inhalator); - atovaquona (nu sunt date suficiente)

FARMACOLOGIA ATOVAQUONEI

Parametrii	*Caracterizarea*
Spectrul de acţiune	- Pneumocistis carinii; - Plasmodia; - Toxoplasma gondii.
Mecanismul de acţiune	- posibil, datorită asemănării structurale cu ubichinona, în microorganismele sensibile inhibă transportul electronilor în mitocondrii cu micşorarea formării ATP şi intervenţia în sinteza pirimidinelor.
Indicaţiile şi regimul de dozare	- pneumonia pneumocistică (formele uşoare şi moderate). Se indică câte 750 mg 3 ori pe zi, timp de 3 săptămâni; - toxoplasmoza (forma cerebrală la bolnavii cu SIDA)
Contraindicaţiile relative	- dereglările gastrointestinale (micşorează absorbţia); - reacţiile alergice în anamneză.
Reacţiile adverse	- erupţii cutanate (frecvent); - uneori: cefalee, insomnie, febră, greaţă, vomă, diaree, creşterea transaminazelor, anemie, neutropenie.
Farmacocinetica	- biodisponibilitate redusă, dar care creşte la administrarea hranei îndeosebi grase; - 99% se cuplează cu proteinele plasmatice; - participă în ciclul enterohepatic; - se elimină preponderent prin scaun sub formă neschimbată; - $T_{0,5}$ – 2-3 zile.

PREPARATELE ANTIVIRALE

Antiviralele reprezintă o grupă de substanţe chimioterapice, care acţionează prin inhibarea absorbţiei şi pătrunderii virusurilor prin membrana celulară sau prin inhibarea sintezei specifice a proteinelor şi acizilor nucleici virali.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIVIRALE DUPĂ MECANISMUL DE ACŢIUNE

A. Inhibitorii intrării virusului în celulă - inhibitori ai adsorbţiei: *palivizumab, zintevir* - inhibitori ai fuziunii virale: *docosanol, enfuviridă* - inhibitori ai decapsidării cu dezasamblare virală: *amantadină, rimantadină, pleconaril*	**B. Inhibitorii transcrierii genomului viral** - inhibitori ai IMPdehidrogenazei cu inhibiţia sintezei bazelor azotate *ribavirină, acid micofenolic* - inhibitori ai revers transcriptazei *abacavir, amdoxovir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, zidovudină, tenofovir, capravirină, delavirdină, efavirenz, nevirapină, foscarnet, adefovir* - inhibitori ai integrazei HIV – *zintevir* - inhibitori ai AND- polimerazei virale – *aciclovir, cidofovir, idoxuridină, valaciclovir, trifluridină, famciclovir, foscarnet, penciclovir, vidarabină, ganciclovir, entecavir, valganciclovir, adefovir, brivudină, lobucavir, cidofovir, lamivudină* - inhibitori ai proteinkinazei virale cu inhibarea sintezei de ADN – *maribavir* - inhibitori ai transcrierii şi ai proteinelor reglatoare HIV – *leptomicină B* - interferonii
C. Inhibitorii procesului de maturare a ARNm viral - inhibitorii S-adenozilmonocistein hidrolazei *analogi ai adenozinei*	**D. Inhibitorii translaţiei ARNm viral** *afovirsen, fomivirsen, ribozime, interferoni*
E. Inhibitorii modificărilor posttranscripţionale - inhibitori ai proteazei HIV *amprenavir, atazanavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir* - inhibitori ai N-glicozilării - *interferonii*	**F. Inhibitorii asamblării componentelor virale şi eliberării virusului** - inhibitori ai neuraminazei virale *zanamivir, oseltamivir* **G. Inhibitorii maturării virale** *interferonii*

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIVIRALE DUPĂ UTILIZARE CLINICĂ

	Preparatele
I. Active față de virusurile ADN	
A. Antiviralele active față de herpesvirusuri 1. Antiviralele herpetice (herpes simplex tip I şi II, varicelo-zosterian): 2. Antiviralele active față de virusul citomegalic:	aciclovir, cidofovir, idoxuridina, valaciclovir, docosanol, trifluridina, fomivirsen, maribavir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, interferonii, vidarabina. ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, maribavir, foscavir, lobucavir, cidofovir, fomivirsen, interferonii.
B. Antiviralele active față de adenovirusuri	ribavirina
C. Antiviralele active față de papilomavirusuri:	afovirsen, interferonii, imiquimod
D. Antiviralele active față de hepadnavirusuri (virusul hepatitic B):	interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudina, emtricitabina, ribavirina, clevudina, entecavir, adefovir dipivoxil
E. Antiviralele active față de poxvirusuri	ribavirina
II. Active față de virusurile ARN	
A. Antiviralele active față de flavivirusuri (virusul hepatic C).	interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, levovirina, ribavirina.
B. Antiviralele active față de orthomyxovirusuri (gripei):	amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir, ribavirina
C. Antiviralele active față de retrovirusuri (virusul imunodeficienței - HIV):	zidovudina, stavudina, zalcitabina, didanozina, lamivudina, abacavir, ritonavir, capravirin, nevirapin, nelfinavir, tipranavir, delaviridin, amprenavir, tenofovir, saquinavir, lopinavir, enfuvirtida, indinavir, emivirin.
D. Antiviralele active față de paramyxovirusuri (virusul sincițial respirator -VSR):	ribavirina, palivizumab, imunoglobuline anti VSR
E. Antiviralele active față de picornavirusuri şi coronavirusuri:	pleconaril
III. Active față de virusurile ADN şi ARN (antiviralele cu spectru larg):	
- interferonii (VHV, VHC, virusul citomegalic, papilomavirus, herpesvirusuri) - ribavirina (VSR, virusurile gripale, herpesvirusuri, adenovirisuri, poxvirusuri).	

MECANISMELE DE ACȚIUNE A PREPARATELOR ANTIVIRALE

Preparatele antivirale	*Mecanismele de acțiune*
1	2
I. Inhibitoare ale pătrunderii virusurilor în celulă:	Gama-globulinele – sunt proteine serice cu structuri specifice de anticorpi, active contra antigenilor de suprafaţă a virusurilor care au declanşat formarea lor. Interferă (împiedică) penetrarea în celule a particulelor virale.
II. Inhibitoare ale eliberării (deproteinizării) genomului viral:	Amantadina, rimantadina – acționează la nivel inițial, timpuriu a ciclului de replicare a virusului gripei A. Împiedică decapsidarea virusului gripal, eliberarea acidului nucleic viral şi transferul materialului genetic viral în celulele epiteliului căilor respiratorii.
III.Inhibitoare ale sintezei proteinelor nestructurale "timpurii":	Guanidina, hidroxibenzil-benzimidazolul – inhibă formarea ARN-polimerazelor, împiedicând astfel replicarea unor viruşi ce conțin ARN. La administrarea acestor preparate destul de frecvent şi repede se selectează mutanți rezistenți .
IV. Inhibitoare ale sintezei acizilor nucleici:	
A. Analogii guanozinei	Ribavirina – se transformă în derivați fosforilați activi (monofosfat, trifosfat), care inhibă sinteza GTP şi enzimelor virale GTP-dependente, blocând astfel sinteza ARN-ului viral şi al proteinelor.
B. Analogii purinici şi pirimidinici	Idoxuridina fiind foarte asemănătoare cu timidina, se încorporează în locul ei în ADN-ul viral provocând consecutiv rupturi ale ADN şi transcripția greşită cu formarea de proteine alterate. Trifluridina este un analog structural al timidinei (purtând şi denumirea trifluortimidină). Blochează timidilfosforilaza şi ADN-polimerazele specifice, necesare includerii timidinei în ADN viral. Trifluridina ocupă locul timidinei în ADN, făcând-ul incapabil de replicare şi infectare a țesuturilor. Aciclovirul este un nucleozid, analog aciclic al 2-dezoxiguanozinei. După captarea în celule este monofosforilat sub influența timidinkinazei, rezultând aciclo-GMP, apoi fosforilat în continuare, rezultând aciclo-GTP. Acest analog nucleotidic inhibă ADN-polimeraza virală; în plus se încorporează în ADN, împiedicând alungirea lanțului prin adaosul de nucleotide. Valaciclovirul este un ester al aciclovirului, inactiv ca atare. Administrat oral se transformă aproape complet în aciclovir în cursul absorbției şi trecerii prin ficat. Famciclovirul în organism se tramsformă în penciclovir, care este un analog nucleozidic înrudit cu guanina. În celulele infectate este fosforilat de timidinkinaza virală. Penciclovirul trifosfat rezultat inhibă ADN-polimeraza virală. Prin urmare, împiedică elongarea ADN-ului. Ganciclovirul este un nucleozid, analog al guanozinei, foarte asemănător cu aciclovirul. În celule este fosforilat în ganciclovir trifosfat - nucleotid care inhibă preferențial ADN-polimeraza virusului citomegalic şi se încorporează în ADN-ul acestui virus, blocându-i alungirea lanțului.
C. Analogii nucleozidici inhibitori ai transcriptazei	Zidovudina este un analog structural al timidinei. Preparatul este fosforilat de enzimele celulare, formând zidovudină-trifosfat cu afinitate mare pentru revers transcriptază (ADN-polimerază dependentă de ARN); ocupând locul timidintrifosfatului în ea şi blocând astfel replicarea virusului. În plus, nucleotidul zidovudinei se încorporează în ADN-ul viral, împiedicând creşterea acestuia prin adăugare de nucleotide.

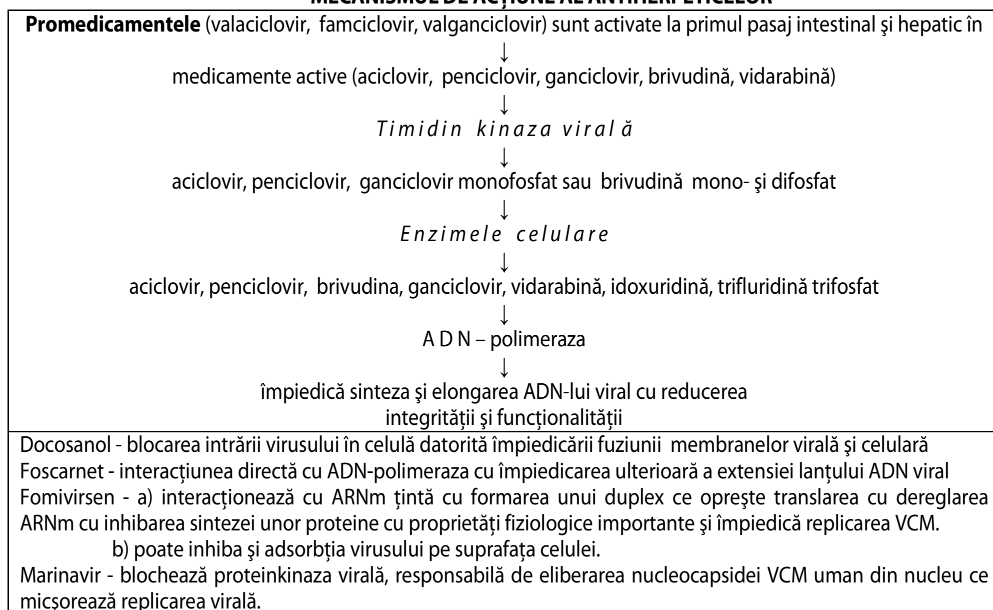
1	2
	Didanozina este un nucleozid purinic analog al inozinei. Se transformă intracelular în dideoxiadenozina trifosfat, care inhibă revers transcriptaza, împiedicând sinteza ADN viral. Stavudina este un nucleozid timidinic (analog al timidinei). Se transformă intracelular în stavudină-trifosfat care în competiție cu substratul natural dezoxitimidintrifosfat inhibă revers transcriptaza, împiedicând sinteza ADN viral. Zalcitabina este un nucleozid citozinic activ față de HIV. Acționează după transformarea în trifosfat în celule, inhibând revers transcriptaza şi împiedicând sinteza ADN viral. Lamivudina este un analog al zalcitabinei, care prin intermediul metabolitului lamivudină trifosfat inhibă revers transcriptaza virusului imunodeficienței umane, împiedicând sinteza ADN viral.
D. Compuşii non-nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei	Nevirapina este o dipiridodiazepinonă care inhibă replicarea HIV1, inclusiv tulpinile rezistente la zidovudină. Acțiunea se datoreşte legării necompetitive de revers trascriptază, care este inhibată, cu împiedicarea consecutivă a sintezei ADN viral.
E. Alte inhibitoare ale sintezei acizilor nucleici	Foscarnetul inhibă replicarea virusurilor prin blocarea necompetitivă a ADN-polimerazei virale şi împiedicarea elongării lanțului ADN viral. Acidul fosfonoacetic inhibă ADN-polimeraza virusului herpetic şi respectiv - replicarea virusului în vitro şi în unele modele experimentale. Potențialul clinic al preparatului nu este precizat.
V. Inhibitoarele a proteazei virale	Saquinavirul este un analog peptidic de sinteză care oprimă activitatea HIV. Mecanismul constă în inhibarea proteazei HIV-enzimă responsabilă de desfacerea poliproteinelor virale precursoare; consecutiv, nu se mai pot forma proteinele funcționale indispensabile pentru activitatea normală a virusului. Indinavirul, ritonavirul sunt inhibitori ai proteazei virale care acționează analogic saquinavirului.
VI. Interferonii de tipul I – inductori ai unor enzime care blochează replicarea virală	Interferon-alfa, Interferon-beta posedă acțiune antivirală nespecifică. Ei acționează pe nişte receptorii specifici de pe membranele celulare, inițiind o secvență de reacții celulare incluzând inducția unor enzime care blochează reproducerea virală (împiedică trancripția ARNi viral şi sinteza proteinelor virale).

ANTIVIRALELE ANTIHERPETICE

Virusul	*Localizarea*	*Preparatele*
Virus herpetic simplex tip I (VHS-1)	-cavitatea bucală - fața - piele - esofag - creier	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - brivudină, trifluridină, - vidarabină, idoxuridină, - cidofovir, docosanol, foscarnet.
Virus herpetic simplex tip II (VHS-2)	- zona genitală - rect - piele - meninge	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - trifluridină, foscarnet, - vidarabină, idoxuridină, - cidofovir, docosanol.
Virus varicelo-zosterian (VVZ)	- varicela - zona zoster	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - brivudină, vidarabină, - cidofovir, foscarnet.
Virus citomegalic (VCM)	- retinită - pneumonie - enterită - hepatită etc.	- aciclovir, valaciclovir, - trifluridină, vidarabină, - cidofovir, foscarnet, - ganciclovir, valganciclovir, - fomivirsen, maribavir.
Virus Epştein-Barr (VEB)	- mononucleoza infecțioasă	- aciclovir, valaciclovir, - penciclovir, famciclovir, - foscarnet, maribavir.

CLASIFICAREA ANTIHERPETICELOR

A. Antiviralele herpetice – analogi nucleozidici *1) analogii guanozinei:* - medicamente *active aciclovir, penciclovir, ganciclovir,* - promedicamente*: valaciclovir, famciclovir, valganciclovir* *2) analogii timidinei: brivudină, idoxuridină, trifluridină* *3) analogii adenozinei:* *vidarabină*	**B. Antiviralele herpetice – analogil nucleotidici fosfonați**: *cidofovir* **C. Antiviralele herpetice – inhibitoarele fuziunii virale:** *docosanol* **D. Antiviralele față de virusul citomegalic – analogii nucleozidici aciclici:** *ganciclovir, valganciclovir* **E. Compuşii pirofosfat organici:** *foscarnet* **F. Oligonucleotide antisens:** *fomivirsen* **G. Inhibitorii proteinkinazei virale:** *maribavir*



MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIHERPETICELOR

Promedicamentele (valaciclovir, famciclovir, valganciclovir) sunt activate la primul pasaj intestinal şi hepatic în

↓

medicamente active (aciclovir, penciclovir, ganciclovir, brivudină, vidarabină)

↓

Timidin kinaza virală

↓

aciclovir, penciclovir, ganciclovir monofosfat sau brivudină mono- şi difosfat

↓

Enzimele celulare

↓

aciclovir, penciclovir, brivudina, ganciclovir, vidarabină, idoxuridină, trifluridină trifosfat

↓

A D N – polimeraza

↓

împiedică sinteza şi elongarea ADN-lui viral cu reducerea integrității şi funcționalității

Docosanol - blocarea intrării virusului în celulă datorită împiedicării fuziunii membranelor virală şi celulară
Foscarnet - interacțiunea directă cu ADN-polimeraza cu împiedicarea ulterioară a extensiei lanțului ADN viral
Fomivirsen - a) interacționează cu ARNm țintă cu formarea unui duplex ce opreşte translarea cu dereglarea ARNm cu inhibarea sintezei unor proteine cu proprietăți fiziologice importante şi împiedică replicarea VCM.
b) poate inhiba şi adsorbția virusului pe suprafața celulei.
Marinavir - blochează proteinkinaza virală, responsabilă de eliberarea nucleocapsidei VCM uman din nucleu ce micşorează replicarea virală.

INDICAȚIILE PREPARATELOR ANTIHERPETICE

Preparatul	*Inidcațiile*
Aciclovir şi valaciclovir	- infecții herpetice oftalmice (keratită etc.); - infecții herpetice cutanate sau pe mucoase (orofacial); - infecții herpetice genitale recurente; - infecții herpetice sistemice (encefalite, herpes neonatal); - infecții herpetice cu VHS(encefalite) sau VVZ (varicelă şi zona zoster) la pacienții imunocompromişi; - profilaxia antiVCM la pacienții imunodeprimați (transplant de organ); - infecții cu VEB (efecte tranzitorii).
Penciclovir şi famciclovir	în infecții cu VHS-1, VHS-2 şi VVZ: - herpes vaginal primar sau herpes vaginal recidivant cronic; - infecții recurente orolabiale sau genitale cu VHS la persoanele cu HIV.
Idoxuridina:	- keratita cu VHS (principala indicație); - herpes labial, genital, zona zoster.
Brivudina	în infecții cu VHS-1 şi VVZ: - keratita herpetică; - herps labial; - infecții cu VHS sau VVZ la bolnavii imunodeprimați.
Trifluridina	- keratita herpetică (principala indicație);
Cidofovir	- retinita cu VCM la pacienții infectați cu HIV; - infecții cu VHS aciclovir rezistenți; - herpes genital recurent; - condilom acuminat; - leziuni papilomatoase şi laringiene; - moluscum contagiosum extensiv; - keratoconjunctivită cu adenovirus; - leucoencefalită multifocală.
Docosanol	- herpes orolabial recurent
Ganciclovir şi valganciclovir	în herpes virusuri, în special VCM: - retinita cu VCM la pacienții imunocompromişi; - prevenirea infecției cu VCM în transplant de organe; - alte sindroame infecțioase cu VCM (gastroenterită, hepatită) la bolnavii cu SIDA sau transplant de organe; - keratita cu VHS (gancliclovir); - hepatita cu virusul hepatitic B (ganciclovir); - pneumonia cu VCM (asociat la imunoglobuline).

Fomivirsen	activ faţă de tulpinile VCM rezistente la ganciclovir, foscarnet, cidofovir - retinita cu VCM la bolnavii intoleranţi sau ce nu răspund la alte terapii; - retinita cu VCM la pacienţii cu HIV.
Foscarnet:	- retinita cu VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir; - retitita cu VCM la bolnavii cu SIDA; - infecţii cutaneomucoase cu VHS şi VVZ, rezistente la aciclovir.
Maribavir:	- infecţii cu VCM.

CONTRAINDICAŢIILE ŞI REACŢIILE ADVERSE ALE PREPARATELOR ANTIHERPETICE

Contraindicaţiile	***Reacţiile adverse***
- hipersensibilitatea la preparat; - sarcina şi perioada de alaptare (relative);	a. la administrarea i/v sau internă: - fenomene toxice neurologice şi psihice (cefale, confuzie, delir, halucinaţii, tulburări de comportament, mai rar-convulsii sau comă); - nefrotoxicitate (proteinurie, glucozurie, insuficienţă renală); - mielosupresie (trombocitopenie, neutropenie, mai rar - anemie); - insuficienţă hepato-renală (hiperbilirubinemie, creşterea transaminazelor); - dereglări dispeptice (greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale etc.); - febră, flebite (i/v); - dereglări hidroelectrolitice (foscarnet- hipokaliemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipo sau hipercalciemie); - potenţial cancerigen, teratogen, mutagen; b. la administrarea topică: - iritare locală (senzaţii de arsură, înţepătură etc.) ; - dureri locale, ulceraţii; - eritem, urticarie, prurit; - inflamaţie, edem;

FARMACOCINETICA PREPARATELOR ANTIHERPETICE

Parametrii	**Aciclovir**	**Valaciclovir**	**Penciclovir**	**Famciclovir**	**Ganciclovir**	**Cidofovir**	**Foscarnet**
Absorbţia, biodisponibilitatea (%)	10-30	70	5	65-77	sub 10	sub 5	9-17
Distribuţia, Vd	largă , de 2 ori mai mare ca apa din organism	largă, de 2 ori mai mare ca apa din organism	largă, de 2 ori mai mare ca apa din organism	largă, de 2 ori mai mare ca apa din organism		bună, egală cu apa din organism	
Cuplarea cu proteinele (%)	9-33	9-33	sub 20	sub 20	1-2	6	15
Concentraţia LCR(% ser)	50	50	nu e stabilit	nu e stabilit	20-70	nu e stabilit	70
Metabolismul	15%	trece în aiciclovir	5%	trece în penciclovir	neesenţial	neesenţial	neesenţial
Eliminarea (% rinichi neschimbat)	60-90	sub formă de aiciclovir	70	sub formă de penciclovir	peste 90	peste 90	peste 80
$T_{0,5}$ în ser (ore)	2,5-3	2,5-3	2	2	2-4	2-3	4-8
$T_{0,5}$ în celule (ore)	1	1	7-20	7-20	peste 24	17-65	-

PREPARATELE ANTIVIRALE ACTIVE ÎN ORTHOMYXOVIRUSURI (VIRUSURI GRIPALE)

Clasificarea:	**Spectrul de acțiune**
a. inhibitorii proteinei M2: *amantadină, rimantadină* *b.* inhibitori ai neuraminidazei: *zanamivir, oseltamivir* *c.* inhibitorii transcripţiei virale: *ribavirină*	**În gripa A** – *amantadina, rimantadina* **În gripa A şi B** – *oseltamivir, zanamivir, ribavirina*

CARACTERIZAREA PREPARATELOR ANTIGRIPALE

Parametrii	**amantadina, rimantadina**	**oseltamivir, zanamivir**
1	**2**	**3**
Mecanismul de acțiune	inhibă proteina M2 (ce funcționează ca un canal ionic)→ blochează influxul ionilor de hidrogen din citoplasma celulei gazdă în virus →impiedică fuziunea şi decapsidarea virusului cu eliberarea genomului sub formă de ribonucleoproteine şi transportul lor în nucleu pentru replicare. În doze mari, preparatele blochează influxul H* în aparatul Golgi al celulei →afectarea hemaglutininei pe cale secretorie →blochează transportul ei pentru asamblarea unui nou virus într-o fază tardivă.	interacționează cu locul activ al enzimei şi inhibă neuraminidaza (o glicoproteină de suprafață, necesară pentru replicarea virală)→ determină agregarea virală la suprafață → diminuie răspândirea virusului în tractul respirator.
Indicațiile	- profilaxia sezonieră a gripei ca o alternativă la vaccinarea antigripală; - profilaxia gripei în cazul epidemiilor la pacienții cu risc major (la personalul medico-sanitar, bătrâni, pacienți cu maladii cronice, contacți familiali, la persoanele ce nu pot fi vaccinate din cauza alergiei la ouă); - tratamentul gripei la pacienții cu risc mare; -pneumonie gripală şi crupul gripal (amantadina, rimantadina). Preparatele antivirale se consideră doar ca măsuri adjuvante în cursul epidemiilor de gripă la pacienții cu risc pentru formele grave de maladie. Ele reduc intensitatea şi durata simptomelor la administrarea în primele 2 zile de la debutul gripei.	- profilaxia şi tratamentul gripei tip A şi B, inclusiv gripei pandemice A Preparatele antivirale se consideră doar ca măsuri adjuvante în cursul epidemiilor de gripă la pacienții cu risc pentru formele grave de maladie. Ele reduc intensitatea şi durata simptomelor la administrarea în primele 2 zile de la debutul gripei.
Regimul de dozare	Amantadina şi rimantadina, în gripa A, cu scop de tratament şi profilaxie: câte 100 mg de 2 ori/zi la mesele de dimineață şi prânz, de obicei timp de 5 zile. Dozele profilactice pot constitui şi 100 mg/zi (se suportă mai bine). La copii 5-9 ani – câte 100 mg/zi. În insuficiență renală şi la vârstnici se folosesc doze mai mici. La bolnavii cu risc major se administrează pe tot timpul cât persistă riscul infectării (4-8 săptămâni).	Oseltamivirul se utilizează în tratamentul curativ (trebuie inițiat în primele 2 zile de la debutul bolii) al gripei A şi B câte 75 mg de 2 ori/zi la adulți şi 2mg/kg de 2 ori/zi la copii peste 1 an, timp de 5 zile. Asociația Americană de Pediatrie recomandă oseltamivirul la copii de la 3 luni: - 3-5 luni – 20 mg 2 ori/zi; - 6-11 luni – 25 mg 2 ori/zi; - peste 1 an – 30 mg 2 ori/zi; - 15-23 kg – 45 mg 2 ori/zi; - 23-40 kg – 60 mg 2 ori/zi; - sau 2 mg/kg

1	2	3
Regimul de dozare		Pentru profilaxia gripei în timpul epidemiei, la pacienţii cu risc câte 75 mg/zi, timp de 6 săptămâni (42 zile). Zanamivirul se administrează inhalator în cavitatea bucală câte 2 doze a 5 mg de 2 ori/zi timp de 5 zile când tratamentul se iniţiază în primele 2 zile de la debut. Cu scop profilactic, la persoanele sănătoase se administrează o dată pe zi.
Contraindicaţiile şi precauţiile	contraindicaţii: - graviditatea, - epilepsia, - afecţiunile renale şi hepatice, precauţii: - asocierea cu simpatomimetice şi anorexigene; - asocierea cu psihotrope şi alcool.	Oseltamivirul este contraindicat în: - hipersensibilitate la preparat; - insuficienţă renală; Oseltamivirul se utilizează cu precauţii în: - insuficienţă hepatică; - copii sub 1 an (în ultimul timp este recomandat); - utilizarea cu scop profilactic la copii sub 13 ani (eficacitatea şi inofensivitatea nu sunt determinate); - graviditate şi lactaţie (se poate utiliza dacă efectul pozitiv aşteptat depăşeşte riscul). Zanamivir este contraindicat în: - astm bronşic, - bronhopneumopatie cronică obstructivă.
Reacţiile adverse	Amantadina se suportă bine la utilizarea ca preparat antigripal: - se pot constata tulburări neuropsihice-cefalee, ameţeli, anxietate, insomnie, dificultţi de concentraţie, confuzie (survin în primele ore şi sunt corelate cu concentraţia plasmatică); - uneori: anorexie, greaţă, constipaţie;	Zanamivirul poate provoca: - greaţă, bronhospasm, insuficienţă respiratorie. Oseltamivirul poate provoca: - greaţă, vomă (sunt cele mai frecvente, de intensitate slabă sau moderată, survin în primele 2 zile şi sunt determinate de acţiunea iritantă locală, atenuată prin utilizarea în timpul meselor); - insomnie (mai frecventă ca în grupele placebo); - alte reacţii adverse cu o frecvenţă similară placebo: dureri abdominale, diaree, cefalee, ameţeli, tuse, slăbiciune; - cu o frecvenţă sub 1% - angină pectorală, anemie, colită pseudomembranoasă, pneumonie, febră, abces peritonzilar. La copii: - cel mai frecvent - vomă; - s-au mai constatat: otită medie, epistaxis, dereglări ale auzului, sinusită, conjunctivită, dermatită, limfoadenopatie, hepatită, aritmii, convulsii.

FARMACOCINETICA PREPARATELOR ANTIGRIPALE

Parametrii	amantadina	rimantadina	zanamivir	oseltamivir
Absorbția, biodisponibilitatea (%)	bună 50-90	bună peste 90	redusă 4-17	bună 80
Vd (l)	mare	mare		23-26
Cuplarea cu proteinele (%)	67	40	sub 10	42 (oseltamivir)
Metabolismul	sub 10 %	75%	neesențial	oseltamivirul 90% în intestin şi ficat → metabolit activ oseltami-vir carboxilat
Elimnarea (rinichi neschimbat %)	50-90	25	100	99 oseltamivir carboxilat, 20% oseltamivir fosfat prin scaun.
T0,5 (ore)	12-18	24-36	2,5-5	6-10

PREPARATELE ANTIVIRALE ACTIVE FAȚĂ DE RETROVIRUSURI
(ÎN TRATAMENTUL HIV/SIDA)
CLASIFICAREA

A. INHIBITORII REVERSTRANSCRIPTAZEI		**B. INHIBITORII PROTEAZEI VIRALE**	**C. INHIBITORII FUZIUNII VIRUS-CELULA ȚINTĂ**
1. Analogii nucleozidici: - zidovudină - didanozină - tenofovir - stavudină - zalcitabină - emtricitabină - lamivudină - abacavir - amdoxovir	2. Analogi non – nucleozidici - delavirdină - nevirapină - efavirenz	- amprenavir - indinavir - ritonavir - lopinavir - nelfinavir - sacvinavir	- enfuvirtidă

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Mecanismul de bază	***Caracterizarea mecanismului de acțiune***
Inhibarea reverstranscriptazei (Rt)	RT sau ADN polimeraza ARN-dependentă asigură trecerea de la ARN genomic monocatenar →ADN proviral bicatenar →integrarea în cromozomul celulei gazdă. 1. Analogii nucleozidici inițiali → preparat trifosfat → inhibă RT prin competiție cu dezoxinucleotidele trifosfatate naturale → incorporarea în ADN-viral → opresc elongarea lanțului ADN. 2. Analogii non-nucleozidici se leagă alosteric de enzimă în afara locului de legare a substratului → forme nefuncționale ale enzimei → împiedică sinteza ADN-viral (acțiune specifică anti-HIV-1).
Inhibarea proteazei virale	Proteinele virale (HIV) → fragmente mai mici(proteine lanțuri polipeptidice lungi ↑ structurale mature şi funcționale) <u>proteazele virale</u> ↓ *<u>Inhibitorii proteazelor virale</u>* → situsurile de clivare → blocarea maturării virale ↓ ↓ substrat pentru P-glicoproteină se produc particule virale (pompă de eflux) imature şi nefuncționale ↓ limitează penetrarea în celule şi difuziunea în țesuturi
Inhibarea fuziunii virus-celula țintă	Blochează acțiunea glicoproteinei gp41 → se inhibă ancorarea în membrana celulei țintă şi inițierea fuziunii celor două învelişuri lipidice (viral şi membrana celulară)

INDICAȚIILE, CONTRAINDICAȚIILE ŞI REACȚIILE ADVERSE ALE PREPARATELOR ANTIRETROVIRALE

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor antiretrovirale*
Indicațiile	- chimioprofilaxia la persoanele sănătoase expuse riscului infectării; - prevenirea transmisiei prenatale la femeea gravidă infectată cu HIV; - infecțiile cu HIV la adulți şi copii (mai frecvent în asocieri de inhibitori ai RT nucleozidici, nucleozidici + non-nucleozidici, nucleozidici + inhbitori ai proteazei); - infecții HIV-1 la adulți (non-nucleozidici + alți antiretrovirali); - infecții cu HIV cu tulpini multirezistente (efuvirtida).
Contraindi-cațiile şi precauțiile	**Analogii nucleozidici ai RT** sunt contraindicați în: - hipersensibilitate la preparat; - lactație; - copii până la 3 ani; - leucopenie şi anemie (zidovudina); - neuropatii periferice (stavudina); - insuficiență hepaică şi/sau renală gravă (stavudina). Preparatele se vor utiliza cu precauție în: - timpul gravidității, - afecțiuni renale şi hepatice, - alcoolism, - edeme, - pancreatită (didanozina).
	Inhibitorii non-nucleozidici sunt contraindicați absolut sau relativ în: - hipersensibilitate la preparat; - graviditate; lactație; - insuficiență hepatică şi/sau renală; - hepatite virale acute şi cronice; - alcoolism; narcomanie; encefalopatie; - copii până la 3 ani. **Inhibitorii proteazei virale** sunt contraindicați sau se folosesc cu precauții în: - hipersensibilitate la preparat; - graviditate; lactație; - insuficiență hepatică şi/sau renală; - asociere cu preparatele ce se metabolizează prin citocromul P-450; - copii.
Reacțiile adverse	- tulburări gastrointestinale: greață, vomă, diaree, dureri abdominale etc. - pancreatită uneori acută, fatală; - hepatotoxicitate (hepatomegalie, creşterea transaminazelor, hiperbilirubinemie etc.); - dereglări neurologice: cefalee, amețeli, insomnie, agitație etc; - neuropatie peiferică, parestezii, retinită şi nevrită optică; - mielosupresie: anemie, neutropenie, trombocitopenie, eozinofilie; - alergice: febră, erupții cutanate, dermatite (uneori severe), eritem, noduli, sindromul Stevens-Johnson, rash etc.; - acidoză lactică, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, diabet; - diverse: cristalurie, căderea părului, uscăciunea pielii, modificări ale gustului.
Farmacoci-netica	Preparatele antivirale antiHIV se caracterizează prin: - absorbție şi biodisponibilitate variată (10-90%), însă pentru majoritatea din ele aceasta constituie 60-90%. Pentru analogii nucleozidici şi non-nucleozidici ai RT e caracteristică: - cuplare nesemnificativă cu proteinele plasmatice (5-40%); - metabolizare variată în ficat (20-80%); - eliminare mai considerabilă sub formă neschimbată prin urină (5-70%); - perioadă de înjumătățire mai mare în celulă decât în plasmă. Inhibitorii proteazei: - se cuplează intens cu proteinele plasmatice (peste 90%); - se metabolizează extensiv în ficat şi produc inhibiția citocromului P-450 cu reducerea metabolizării altor preparate; - au un $T_{0,5}$ relativ mic (2-12 ore).

FARMACOCINETICA PREPARATELOR ANTIRETROVIRALE

Preparatele	*Biodisponibilitatea (%)*	*Cuplarea cu proteinele (%)*	*Metabolizarea (%)*	*Eliminarea rinichi (% neschimbat)*	*T0,5 în plasmă (ore)*	*T 0,5 în celulă (ore)*
Zidovudina	60	20-38	60-80	15	0,8-1,9	3-4
Lamivudina	80	<35	20-30	70	5-7	12
Stavudina	80-90	<5	80	40	1,4	3,5
Didanozina	40	<5	50	20-50	1	8-24
Abacavir	>70	50	>80	<5	0,8-1,5	3
Zalcitabina	90	<5	20	70	1-2	2-3
Nevirapina	90	60	extensiv	<3	25-30	
Efavirenz	50	99	extensiv	<3	40-50	
Delavirdina	85	98	extensiv	<3	2-11	
Amprenavir	35-90	90	extensiv	<3	7-11	
Indinavir	60-65	60	extensiv	11	1,5-2	
Nelfinavir	20-80	98	extensiv	1-2	3,5-5	
Ritonavir	65-75	98-99	extensiv	3,5	3-5	
Sacvinavir	12	98	extensiv	<3	7-12	
Lopinavir /ritonavir		98-99	extensiv	<3	6-8	

PREPARATELE ANTIVIRALELE UTILIZATE ÎN HEPATITELE VIRALE B şi C

În hepatita produsă de virusul hepatitic B	**În hepatita produsă de virusul hepatitic C**
- interferon alfa-2a; - interferon alfa-2b; - peginterferon alfa-2a; - peginterferon alfa-2b; - lamivudina; - adenovir dipivoxil; - tenofovir; - timozină - alfa 1;	- interferon alfa-2a; - interferon alfa-2b; - peginterferon alfa-2a; - peginterferon alfa-2b; - ribavirină;

INTERFERONII

Parametrii	***Caracterizarea interferonilor***
1	**2**
Tipurile de interferoni	Interferonii (INF) se clasifică: INFalfa, INF-beta, INF –gama INF sunt citochine cu acţiune: - antivirală; - imunomodulatoare; - antiproliferativă; - sunt sintetizaţi de celule sub influenţa diferitor inductori; - induc modificări biochimice ce crează o stare antivirală în celulele infectate;
INF-alfa şi INF-beta:	- se numesc tip I interferoni; - sunt acidostabili şi acţionează pe aceeaşi receptori pe celula ţintă; - se produc practic de toate celulele ca răspuns la infecţii virale şi la alţi stimului ca IL-1; IL-2; TNF-alfa;
INF-gama:	- se numesc tip II interferoni; - reprezintă o proteină acidoinstabilă ce acţionează pe alţi receptori pe celulele ţintă; - este produs de T-limfocite, macrofage, celulele naturale kiler; - are o activitate imunoreglatoare mai puternică; - acţiunea antivirală este mai slabă; - reglează clasa I de antigene de mare histocompatibilitate şi alţi markeri de suprafaţă.

1	2
Mecanismul de acțiune	- INF acționează în mare măsură selectiv pe specia care îi produce. - INF + receptor membranar specific → activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT (tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele, STAT - signal de traducere şi activare a transcripției) → se deplasează în nucleu → se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la INF şi le depresează.
Efectele	Efectele antivirale se realizează prin: - inhibarea penetrării virusului şi decapsidării; - inhibarea sintezei ARNm viral; - inhibarea translației proteinelor virale şi/sau asamblării şi eliberării virusului. Principala acțiune antivirală este inhibarea sintezei proteinelor. INF induc enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translației ARNm în proteine. Efectele INF asupra sintezei proteinelor ce intervin în replicarea virală sunt: 1) inhibiția transcrierii: - activează proteina Mx (proteina celulară specifică); - blochează sinteza ARNm. 2) Inhibiția translației: - activează metilaza →blochează metilarea ARNm; - activează oligoadenilat sintetaza şi o proteinkinază, care pot inhiba sinteza proteinei în prezența ARNm dublu catenar; - activează o fosfodiesterază care clivează o porțiune a ARNt, prevenind elongația peptidică şi funcția ARNt. 3) Inhibiția procesării proteinelor: - acționează pe glicoziltransferază → blochează glicozilarea proteinelor. 4) Inhibiția maturării virusului: - acționează pe glicozil transferază → blochează maturarea proteinelor; - produce leziuni membranare → blochează înmugurirea virală. INF pot ameliora infecția virală şi prin modificarea răspunsului imun la infecție → creşterea efectelor citolitice ale T-limfocitelor.
Indicațiile	INF alfa-2a şi INF-alfa-2b sunt indicați în: - hepatite cronice cu virusul hepatitic B şi C; - sarcomul Kapoşi (la pacienții înfectați cu HIV); - leucemia cu celule păroase; - leucemia granulocitară cronică; - infecții cu papilomavirusuri (vegetațiile venerice în condiloma acuminatum); - scleroza multiplă; - boli virale maligne. Pentru alte preparate de interferoni: - INF-alfa 2c – infecții herpetice oftalmice (forme epiteliale acute şi recidivante); - INF-alfa-nl – leucemia cu celule păroase; - INF- alfa-n3 – vegetații veneriene; - INF-beta – infecții virotice grave (i/v): encefalite, herpes zoster generalizat şi varicela la imunodeprimați; vegetațiile veneriene. - INF – gama – granulomatoza cronică (sau granulomatoza septică).
Contraindi-cațiile şi precauțiile	Interferonii sunt contraindicați în: - hipersensibilitate la interferoni; - neutropenie sau trombocitopenie; - maladii cardiovasculare decompensate; - ciroză hepatică decompensată; ciroză hepatică (pentru interferonii recombinați, dar nu cei pegilați); - psihoză (inclusiv şi în antecedente); - depresie marcată; - convulsii necontrolate; - transplantarea organelor (în afară de ficat); - graviditate.

1	2
Contraindi-cațiile şi precauțiile	Preparatele interferonilor se vor utiliza cu precauție în: - maladii autoimune; - la femeile ce alaptează; - diabetul zaharat necontrolat; - la copii (nu se folosesc interferonii pegilați); - afecțiunile renale (poate fi necesară corecția dozelor).
Reacțiile adverse	Se consideră, că reacțiile adverse la interferoni sunt dependente de doză. RA se subdivizează în: 1) precoce (apar în primele ore sau zile de tratament) 2) tardive (survin pe la a 2-6 săptămână de tratament). 1) precoce - sindrom pseudogripal (la câteva ore după injectare): - astenie, febră, frisoane, transpirații; - cefalee, mialgii, artralgii; - greață, vomă, diaree. 2) tardive - efecte toxice sistemice cu afectarea: - SNC: somnolență, confuzii, tulburări de comportament şi de memorie, depresie, anxietate, insomnii, convulsii; - sistemului nervos periferic: parestezii, prurit, tremor; - sângelui: mielosupresie prin granulocitopenie, trombocitopenie, anemie, agranulocitoză; - SCV: aritmii, cardiomiopatie tranzitorie, hipotensiune arterială, infarct miocardic, insuficiență cardiacă; - pulmonilor; tuse, dispnee, pneumonie, fibroză pulmonară,edem pulmonar, stop respirator; - tubului digestiv: anorexie, greață, vomă, xerostomie, diaree, perdere ponderală, modificări ale gustului, iar uneori – constipație, meteorism, acutizarea ulcerului, hemoragie, creşterea peristaltismului; - ficatului: creşterea enzimelor (AlAT, ASAT, FA, LDH), hiperbilirubinemie; - sistemului endocrin: tiroidită autoimună; - diverse: mialgii, rash, insuficiență renală, retinopatie, hiperlipidemie, alopecie. Uneori se pot forma anticorpi antiinterferoni alfa-2a cu reducerea eficacității.
Farmacoci-netica	INF produc efecte biologice de durată ce nu pot fi corelate cu farmacocinetica lor: - administrați intern nu se determină în plasmă; - administrați s/c sau i/m se absorb circa 80%; - Cmax peste 4-8 ore; - eliminare prelungită – 18-36 ore; - picul stării antivirale în sânge peste 24 ore cu o durată de 6 zile; - INF-gama s/c sau i/m se absoarbe variabil, iar INF-beta –neglijabil; - i/v $T_{0,5}$ al INF-alfa – 40 min, INF-beta – 4 ore, INF-gama – 30 min; - eliminarea din sânge este legată de distribuția tisulară, captarea celulară, catabolismul – în rinichi şi ficat; INF-alfa se metabolizează mai ales renal INF pegilați (PEGINF) INF standard sunt pegilați prin suplimentarea unor molecule mari de polietilenglicol, ce determină: 1) ameliorarea farmacocineticii: - creşte $T_{0,5}$; - scade clearance-ul renal; - concentrații plasmatice eficiente mai îndelungate; - se reduc fluctuațiile plasmatice; - se prelungeşte durata efectului terapeutic la o săptămână; 2) scade antigenitatea proteinei de care se leagă; 3) scade imunogenecitatea şi toxicitatea; 4) creşte solubilitatea şi rezistența la proteoliză; 5) administrare comodă (o singură dată pe săptămână).

PREPARATELE ANTIVIRALE ACTIVE ÎN INFECȚIILE CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

Parametrii	*Caracterizarea preparatelor*
1	**2**
	RIBAVIRINA şi analogii
Preparatele	- ribavirina, analog al guanozinei; - levovirina (izomer al ribavirinei, care mai rar produce anemie hemolitică) - viramidina (promedicament, precursor al ribavirinei, ce se formează preferențial în ficat).
Spectrul de acțiune	- VHC, VSR, HIV-1; - virusurile gripei A şi B; - virusurile paragripale; - VHS, paramixovirusurile.
Mecanismul de acțiune	Ribavirina sub acțiunea adenozin kinazelor celulei parazitare → ribavirină monofosfat → inhibă trecerea inozin monofosfat în xantin monofosfat → inhibă sinteza GTP şi deoxiguanozintrifosfatului → inhibă sinteza acidului nucleic → stoparea replicării virale. În VHC: **mecanisme directe:** - împiedică proteina nestructurală 5B care codifică o ARN polimerază dependentă de ARN, responsabilă de replicarea virală; - acționează cu un ARN mutagen introducând mutații în genomul VHC ce induce formarea de particule virale cu defecte şi reduce infectarea; **mecanisme indirecte:** - creşte imunitatea mediată de celulele T ale gazdei împotriva infecției virale; - inhibă inozin monofosfat dehidrogenaza în celula gazdă. În gripă: ribavirina trifosfat inhibă transcriptaza virală → dereglează transcrierea ARN genomic gripal; - induce o mutageneză letală a virusurilor ARN (numită catastrofa genomică); - inhibă formarea porțiunii cap a ARNm viral. - Manifestă efect citotoxic asupra celulelor infectate cu VHS-1, virusul hepatitic A.
Indicațiile	- bronşiolita şi pneumonia cu VSR la copii; - hepatita VHC cronică (asociată cu INF – alfa 2b); Ocazional în: - infecții grave cu virusul gripei; - infecții cu adenovirusuri sau virusul paragripal la bolnavii imunocompromişi; - infecții cu arenavirusuri (virusul febrei Lassa şi alte virusuri ce produc febre hemoragice).
Contraindi-cațiile şi precauțiile	Ribavirina este contraindicată în: - graviditate; lactație; - anemie; - insuficiență hepatică şi/sau renală gravă; - insuficiență cardiacă gravă; - hemoglobinopatii; - forme uşoare – moderate cu VSR; - asocierea cu zidovudină; - la copii cu ventilație asistată. Preparatul se utilizează cu precauție în: - diabetul zaharat decompensat; - hipertensiunea arterială necontrolată; - tromboembolia arterei pulmonare; - insuficiența cardiacă; - maladiile glandei tiroide; - ciroza hepatică, hepatita autoimună; - depresie; - la vârstnici.

1	2
Reacţiile adverse	- deprimarea funcţiei respiratorii (va necesita respiraţie asistată); - tuse, dispnee, apnee, pneumonie, pneumotorax; - hipotensiune, aritmii, stop cardiac; anemie hemolitică; - rash cutanat, prurit; - depresie, iritabilitate; - efect teratogen; - la persoanele sănătoase ce lucrează în încăperea unde se administrează preparatul pacientului trebuie protejate de inhalarea ribavirinei.
Farmacocinetica	- se absoarbe activ din intestinul subţire cu ajutorul transportorilor nucleozidelor; - starea de echilibru se atinge peste 4 săptămâni; - alimentele bogate în lipide cresc concentraţia plasmatică; - Vd este mare datorită captării intense de celule; - nu realizează concentraţii importante în LCR; - se acumulează în eritrocite; - metabolizarea are loc prin deribozilare şi hidroliză în ficat; - se elimină sub formă de metaboliţi prin urină, ce impune prudenţă în insuficienţa renală; - $T_{0,5}$ – 30-40 ore la o singură priză.
Palivizumabul	
- anticorp monoclonal umanizat cu acţiune antivirală foarte specifică; - mecanismul de acţiune al palivizumabului se reduce la influenţa directă asupra glicoproteinei F de pe suprafaţa VSR, cu împiedicarea absorbţiei şi internalizării virusului. Astfel, se determină prevenirea diseminării infecţiei; - se utilizează pentru prevenirea infecţiei cu VSR la copii cu risc mare (prematuri, displazie bronhopulmonară etc.); - preparatul este bine suportat. S-au constatat erupţii cutanate, infecţii în sfera ORL şi căilor respiratorii superioare, iar foarte rar - anemie, creşterea transaminazelor.	

DIVERSE PREPARATE ANTIVIRALE

Preparatele	*Caracterizarea preparatului*
LAMIVUDINA	Preparatul este un analog nucleozidic al deoxicitizinei, activ faţă de retrovirusuri şi virusul hepatitic B.
Mecanismul de acţiune.	Lamivudina → lamivudină trifosfat → inhibă competitiv ADN polimeraza VHB → blochează terminarea lanţului de ADN viral. Lamivudina → lamivudina trifosfat → concurează cu deoxicitidina trifosfat şi se leagă de revers transcriptaza HIV → inhibă RT → se încorporează în AN → împiedică elongarea lanţului ADN proviral.
Indicaţiile	- hepatita cronică cu virusul hepatitic B la bolnavii ce nu răspund la interferoni; - ciroză compensată; - profilaxia infectării după transplant; - infecţia HIV la adulţi şi copii în asociere cu alţi agenţi antiretrovirali;
Contraindicaţiile şi precauţiile	Lamivudina este contraindicată în: - hipersensibilitate la preparat; - graviditate; lactaţie. Preparatul se utillizează cu precauţie: - la copii (au fost semnalate cazuri de pancreatită, parestezii); - la pacienţii vârstnici cu afecţiuni renale (va fi neceară corecţia dozelor); - la bolnavii cu pancreatite, neuropatii periferice.
Reacţiile adverse	La administrarea lamivudinei se pot constata efecte adverse din partea: - sistemului nervos: cefalee, ameţeli, fatigabilitate, insomnie, slăbiciune, parestezii, neuropatii periferice; - tubului digestiv: dureri în abdomen, greaţă, vomă, diaree, pancreatită; - ficatului: creşterea transaminazelor, hepatomegalie cu steatoză; - sângelui: anemie, neutropenie; - pulmonilor: tuse, infecţii ale căilor respiratorii; - diverse: erupţii cutanate, alopecie.
Farmacocinetica	- absorbţie digestivă rapidă cu o biodisponibilitate de 80%; - Cmax peste 1 oră; - Vd mare (lichidul total) – trece în LCR şi creier; - se supune parţial metabolismului; - se elimină preponderent prin rinichi neschimbată; - $T_{0,5}$ în plasmă – 2-11 ore la adulţi şi 2 ore la copii, în celulă – 10-19 ore.
ADEFOVIR PIVOXIL	- preparatul exercită acţiune asupra hepadna-, retro- şi herpes virusurilor. - mecanismul de acţiune: adefovir → în adefovir difosfat → inhibă specific polimerazele virale; - se indică în hepatita cronică B în doze de 10 mg/zi; - reacţii adverse: nefrotoxicitate, acidoză lactică, hepatomegalie, oboseală, cefalee, slăbiciune musculară, dureri abdominale, diaree; - se administrează intern cu o bidosponibilitate de 59%; - în organism este convertit în adefovir difosfat cu o Cmax peste 2 ore; - se elimină renal; - $T_{0,5}$ în plasmă constituie 7,4 ore, în celulă 12-30 ore.
ENTECAVIR	- este un analog guanozinic; - în celulele infectate, entecavir → în entecavir fosfat, → inhibă competitiv polimeraza HIV → afectează elongaţia ADN; - protejează bolnavii cu HVB cronică împotriva dezvoltării carcinomului; - $T_{0,5}$ intracelular constituie 15 ore.

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE ALE UNOR ANTIVIROTICE

Medicamentele care interacționează	***Consecințele interacțiunii***
Amantadina în asociere cu:	
a) alcoolul	creşte riscul acțiunii toxice asupra SNC cu amețeli, hipotensiune arterială, obnubilarea conştiinței.
b) preparatele anticolinergice sau alte medicamente cu efect anticolinergic (antidepresivele triciclice, antihistaminicele, fenotiazinele)	creşte riscul efectelor adverse a substanțelor cu efect anticolinergic cu halucinații, dereglări a conştiinței, ileus paralitic intestinal etc.
c) hidroclortiazidă, triamteren	diureticele diminuează clearance-ul renal al amantadinei cu creşterea concentrației preparatului în plasmă şi agravarea posibilă a reacțiilor adverse.
Aciclovirul în asociere cu:	
a) alte preparate cu acțiune nefrotoxică	creşte riscul afectării toxice a rinichilor, în special când inițial sunt dereglări a funcției rinichilor.
b) probenicid	este diminuată secreția tubulară a aciclovirului cu creşterea concentrației lui în plasmă şi posibil a toxicității.
Valaciclovirul în asociere cu:	
a) cimetidină, probenicid	cimetidina şi probenicidul diminuează viteza transformării valaciclovirului în aciclovir, diminuează clearance-ul renal al aciclovirului cu 24% şi 33% respectiv, iar în caz de asociere concomitentă a celor trei preparate clearance-ul renal al aciclovirului diminuiază cu 46%, cu creşterea concentrației plasmatice a lui cu 30%.
Zidovudina în asociere cu:	
a) ribavirină	interacțiune antagonistă, deoarece ribavirina inhibă fosforilarea zidovudinei până la forma ei activă de trifosfat.
b) alte preparate cu acțiune mielodepresivă sau radioterapie	sunt posibile adiție, sinergism al acțiunii mielo-depresive, interacțiuni ce impun micşorarea dozelor.
c) ganciclovir	acțiune toxică gravă asupra sângelui (sinergism mielosupresiv), chiar la micşorarea dozei zidovudinei până la 300 mg/zi.
d) claritromicină	este diminuată concentrația maximă a zidovudinei în sânge.
e) stavudină	interacțiune antagonistă.
f) probenicid	probenicidul inhibă glucuronil conjugarea şi secreția tubulară renală a zidovudinei cu creşterea concentrației în plasmă a ei şi a riscului toxicității.
Didanozina în asociere cu:	
a) preparate, utilizarea cărora poate duce la apariția pancreatitei (alcool, lamivudină, estrogeni, pentamidină, sulindac, metildopa etc.)	poate creşte riscul afectării pancreasului.
b) preparate care pot cauza neuropatii periferice (hidralazină, fenitoină, cloramfenicol, metronidazol, stavudină, zalcitabină etc.)	poate creşte riscul apariției neuropatiilor periferice.
c) chinolone sau tetracicline	comprimatele sau pulberea de didanozină conțin şi antacide asociate de Mg, Al, care pot forma complexe cu chinolonele şi tetraciclinele diminuându-le absorbția.

ANTIMICOTICELE (antifungicele)
CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIMICOTICE
I. După proveniență

Grupele de antimicotice	***Preparatele antimicotice***
A. Antibioticele antimicotice	grizeofulvina, nistatina, levorina, natamicina, amfotericina B
B Antimicoticele de sinteză	**Derivații de imidazol:** ketoconazol, mikonazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, tioconazol oxiconazol, bifoconazol, sulconazol **Derivații de triazol:** fluconazol, itraconazol, terconazol, voriconazol, ravuconazol, pozaconazol, albaconazol etc. **Alilaminele:** naftifina, terbinafina **Morfolinele:** amorolfina **Tiocarbanilidele halogenate:** fluonilida **Echinocandinele:** capsofungina, micafungina, anidulafungina. **Diverse structuri:** buclosamida, ciclopirox, tolnaftat, tolciclat, fluocitozina etc.
C. Preparatele combinate:	poliginax, triderm, travocort,candid, micozolon,macmiror, clionD micofit, pimafucort etc.

II. După modul de administrare

Exclusiv local			**Exclusiv sistemic**	**Local şi sistemic**
- clotrimazol	- naftifina	- rezorcina	- flucitozina	- ketoconazol
- econazol	- tolnaftat	- acid salicilic	- grizeofulvina	- terbinafina
- isoconazol	- tolciclat	- buclosamida	- itraconazol	- miconazol
- bifonazol	- amarolfina	- fluonilida	- fluconazol	- amfotericina B
- nistatina	- ciclopiroxolamina	- clemizol	- voriconazol	
- natamicina	- acid undecilenic	- terconazol	- ravuconazol	
- tioconazol	- iodul	- oxiconazol		

III. După utilizarea terapeutică (criteriul aplicabilității)

Tipul micozelor	**Grupele şi preparatele antimicotice**
1. Antimicoticele pentru tratamentul micozelor sistemice (viscerale)	**I. Antibioticele antimicotice:** amfotericina B **II. Derivații de imidazol:** miconazol, ketoconazol **III. Derivații de triazol:** fluconazol, itraconazol, voriconazol **IV. Derivații de 5-fluoro-citozin:** fluocitozina **V. Alilaminele:** terbinafina
2. Antimicoticele pentru uz local	
A. cu acțiune specifică	I. **Antibioticele antimicotice:** grizeofulvina, nistatina, natamicina, levorina II. **Derivații de imidazol:** clemizol, clotrimazol, bifoconazol, miconazol, econazol, isoconazol, tioconazol, ketoconazol, oxiconazol III. **Derivații de triazol:** terconazol, itraconazol, fluconazol IV. **Alilaminele:** naftifina, terbinafina V. **Diverse grupe:** tolnaftat, tolciclat, ciclopirox, buclosamida, fluonilida. VI. **Preparatele combinate:** poliginax, pimafucin, micofit, pimafucort etc.
B. cu acțiune nespecifică	**I.Halogenii:** preparatele iodului, polividon-iod **II.Preparatele sulfului:** unguent de sulf, preparatele ce conțin sulf în asociere cu sulfatul de zinc; oxidul şi stearatul de zinc, oxidul de zinc şi acidul salicilic **III.Compuşii organici de mercur:** boratul de fenilmercur, asocierea boratului de fenilmercur cu oxid de titan, vitamina A. **IV.Compuşii zincului:** oxidul de zinc, sulfatul de zinc, preparatele acestora asociate cu sulfatul de cupru, acidul salicilic şi sulful. **V.Fenolii, halogenofenolii:** resorcina, clorcrezol, bitionol, soluția cloroformică de timol, hexaclorofen. **VI. Halogenochinolinele:** clorchinaldol. VII. **Acizii fenoli:** ac. salicilic şi preparatele lui combinate. **VIII. Coloranții:** albastru de metilen, violetul de gențiană. **IX. Derivații de nitrofuran:** nifuratel. Detergenții sau compuşii cuaternari de amoniu: clorura de benzalconiu, clorura de clomifen, clorura sau bromura de cetilpiridiniu, clorura de decualiniu.

SPECTRUL DE ACȚIUNE AL ANTIMICOTICELOR

Agentul patogen	**Amfotericina B**	**Flucitozina**	**Ketoconazol**	**Miconazol**	**Isoconazol**	**Bifonazol**	**Econazol**	**Fluconazol**	**Itraconazol**	**Terbinafina**	**Ciclopiroxolamina**	**Clotrimazol**	**Amarolfina**	**Naftifina**	**Tolciclat**
Aspegillus flumigatus	+	±	±	+			+	+	+	+	+			+	+
Blastomyces dermatitidis	+		+					+	+		+				
Candida albicans	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Cryptococcus neuroformans	+	+		+				+	+		+		+		
Histoplasma capsulatum	+		+	+				+	+				+		
Coccidioides immitis	+		+	+				+	+				+		
Paracoccidioides brasiliensis	+		+						+						
Rhodotorulla	+						+					+			
Sporothrix schenki	+		±						+				+	+	
Torulopsis glabrata	+			+	+		+					+	-		
Phialophora		+	+		+										
Cladosporium		±			+		+		+				+		
Trichophyton spp.			+	+		+	+	+	+	+	+		+	+	+
Epidermophyton floccosum			+	+		+	+		+	+	+		+	+	+
Microsporum spp.			+		+	+	+	+	+	+			+	+	+
Pityresporum spp.			+	+		+	+			+			+		
Malassezia fufur			+	+		+	+			+		+			+

MECANISMELE DE ACŢIUNE ALE ANTIMICOTICELOR

Mecanismul de acţiune	***Preparatele antimicotice***
I. Cuplarea ireversibilă cu ergosterolul şi alţi steroli specifici din membrana celulelor fungice cu dereglarea permeabilităţii membranare şi pierderea de ioni, macromolecule cu consecinţe toxice.	amfotericina B, nistatina, natamicina, levorina.
II. Impedicarea sintezei ergosterolului, component esenţial din membrana fungică, prin inhibarea unor enzime specifice (14 alfa- steroldemetilazei, scualenepoxidazei etc.):	- derivaţi de imidazol şi triazol; - terbinafina; - amarolfina.
III. Inhibarea sintezei acizilor nucleici (ADN etc.), prin blocarea unor enzime specifice sau a funcţiilor microtubulilor, cu dereglarea sintezei proteinelor:	- grizeofulvina, flucitozina
IV. Inhibarea permeabilităţii membranei pentru ioni (K), fostaţi, aminoacizi, proteine, indispensabile metabolismului fungic	- ciclopiroxolamina.
V. Reducerea activităţii enzimelor ce inactivează peroxidul de hidrogen, cu autoliza celulelor fungice:	- derivaţii imidazolului.
VI. Intensificarea proceselor oxidative, cu formarea de radicali liberi, toxici pentru fungi:	- amfotericina B, nistatina, natamicina.
VII. Inhibarea sintezei 1,3-beta-D-glucanului, un component structural şi funcţional important al fungilor	- echinocandinele (capsafungina etc.)

FARMACOCINETICA ANTIMICOTICELOR CU ACŢIUNE REZORBTIVĂ

	Amfotericina B
Absorbţia	- absorbţie orală redusă; - administrată intern poate influenţa asupra fungilor din tubul digestiv; - se administrează i/v în perfuzie, endolumbal sau intracavitar.
Distribuţia	- după o doză de 50mg crează concentraţii maxime între 0,5-2 μg/ml; - peste 90% se cuplează cu proteinele plasmatice; - Vd este de 0,76 l/kg; - traversează pleura, peritoneul şi sinoviala creând concentraţii de 60-70% faţă de cele plasmatice; - difuzează comparativ slab în lichidul cefalorahidian (2-3%); - penetrează prin placentă, dar în lichidul amniotic creează concentraţii mici; - se depistează în umoarea apoasă, dar mai puţin în cea vitroasă.
Metabolizarea	- se supune preponderent metabolizării în diferite ţesuturi ale organismului.
Eliminarea	- se elimină lent, preponderent prin urină sub formă de metaboliţi; - parţial se elimină şi prin bilă; - $T_{0,5}$ în funcţiile renale normale este de 24-48 ore, iar în caz de insuficienţă de la câteva zile până la 2 săptămâni.
	Flucitozina
Absorbţia	- se absoarbe bine, circa 75-90% din tubul digestiv; - biodisponibilitatea circa 84%; - se administrează şi i/v.
Distribuţia	- difuzează bine în lichidele şi ţesuturile organismului; - concentraţia plasmatică maximă după administrarea orală – peste 2 – 4 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice constituie circa 2 – 4%; - în lichidul cefalorahidian realizează o concentraţie de 75-88% din cea plasmatică.
Metabolizarea	- nu se metabolizează în organismul uman, ci doar la penetrarea în fungi sub acţiunea unei enzime de conversie (ce nu există în macroorganism), se transformă în fluoruracil ce exercită efect fungicid asupra microorganismelor.
Eliminarea	- se elimină 80 – 99% sub formă neschimbată prin urină; - insuficienţa renală necesită corecţia dozelor; - $T_{0,5}$ constituie circa 4 ore, iar în insuficienţa renală poate constitui 40 zile.

	Ketoconazol
Absorbţia	- se absoarbe rapid la nivelul intestinului datorită unei liposolubilităţi înalte; - biodisponibilitatea constituie 75-90%; - după administrarea topică nu se determină în sînge: la utilizarea intravaginală absorbţia este neînsemnată.
Distribuţia	- concentraţia maximă peste 1 – 2 ore; - se cuplează intens cu proteinele plasmatice (85 – 99%) precum şi cu eritrocitele (până la 15%); - se distribuie în majoritatea lichidelor şi ţesuturilor cu excepţia SNC, unde realizează concentraţii ineficace.
Metabolizarea	- se supune metabolizării în ficat, iar metaboliţii formaţi nu sunt activi.
Eliminarea	- Se elimină preponderent prin bilă apoi/sau şi mai puţin prin urină (1-10%); - $T_{0,5}$ este dependent de doză: 1,5 ore pentru 200mg şi 4 ore-800mg. $T_{0,5}$-are 2 faze: I-2 ore, II-8ore.
	Miconazol
Absorbţia	- se indică oral, i/v şi topic; - la administrarea internă absorbţia este limitată (sub 50%) cu o biodisponibilitate de 25-30%; - absorbţia e redusă după aplicarea pe piele şi mucoase.
Distribuţia	- concentraţia maximă după administrarea orală peste 2 – 4 ore (1 – 1,4 μg/ml după 1g substanţă); - penetrează mai slab ca ketoconazolul în ţesuturi şi lichidele organismului; - după injectarea i/v în doza de 9 mg/kg crează o concentraţie de 1 μg/ml.
Metabolizarea	- partea absorbită este puternic metabolizată; - metabolizarea în ficat cu formarea de metaboliţi activi.
Eliminarea	- se elimină circa 50% sub formă neschimbată prin scaun datorită absorbţiei reduse; - din partea absorbită circa 1% se elimină sub formă neschimbată prin urină, precum şi 10-20% sub formă de metaboliţi activi; - o cantitate considerabilă se poate elimina şi prin bilă; - $T_{0,5}$ – circa 20-24 ore, dar metaboliţii activi în urină se pot determina timp de 6 zile.
	Fluconazol
Absorbţia	- absorbţie bună, neinfluenţată de alimente antiacide, cimetidină; - crează un nivel în ser (biodisponibilitatea) de circa 90% ca după administrarea i/v; - se administrează intern şi i/v.
Distribuţia	- concentraţia maximă peste 0,5-1,5 ore de la ingerare; - cuplarea cu proteinele plasmatice 11-12%; - volumul aparent de distribuţie 0,8l/kg şi este echivalent cu volumul total de apă în organism; - se distribuie larg în ţesuturi şi lichide, creând inclusiv în licvor, salivă, spută, secreţia vaginală concentraţii aproape echivalente cu cele din ser; - în straturile pielii unghii şi sudoraţie crează nivele mai superioare ca în plasmă.
Metabolizarea	- nu se supune metabolismului.
Eliminarea	- se elimină preponderent (80%) sub formă neschimbată prin urină; - excreţia preparatului este proporţională cu clearance-ul creatininei (la 40ml/min se micşorează doza cu 50% sau se creşte intervalul între administrări de 2 ori, iar la 20ml/min respectiv cu 70% sau de 3 ori); - $T_{0,5}$ - 25-30 ore, care permite administrarea odată în zi sau odată în săptămînă la tratamentul durabil.

	Itraconazol
Absorbţia	- se administrează numai intern; - biodisponibilitatea e maximă dacă preparatul se ingerează după mese. Ea se poate micşora în insuficienţa renală, hepatică şi la pacienţii cu micşorarea imunităţii.
Distribuţia	- concentraţia maximă după o doză peste 3-4 ore; - concentraţia stabilă la utilizarea îndelungată, se atinge peste 1 – 2 săptămâni; - cuplarea cu proteinele constituie 99,8%; - se distribuie în diferite ţesuturi; - în ficat, pulmoni, oase stomac, splină, muşchii striaţi se creează nivele de 2 – 3 ori mai mari ca în ser, iar în ţesuturile ce conţin carotină (piele, unghii) de 4 ori mai mare; - în piele şi unghii se menţine pe o durată de 1 – 6 luni.
Metabolizarea	- se metabolizează în ficat cu formarea unui şir de metaboliţi, unul dintre care exercită un efect comparabil cu cel al itraconazolului.
Eliminarea	- eliminarea are loc în 2 faze cu un $T_{0,5}$ final de 24 – 36 ore; - circa 35% din doză se elimină sub formă de metaboliţi timp de 7 zile; - sub formă neschimbată se elimină doar 0,03%; - prin scaun se elimină circa 3-18% din doză.
	Terbinafina
Absorbţia	- se indică oral şi topic; - se absoarbe bine şi rapid la nivelul tubului digestiv; - biodisponibilitatea constituie circa 70%; - alimentele nu influenţează biodisponibilitatea; - la aplicare topică se absoarbe circa 5%, ce nu exercită acţiune sistemică.
Distribuţia	- concentraţia maximă peste 2 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice 99%; - difuzează bine în straturile dermale şi se cumulează în cel lipofil cornos; - se secretă bine şi în grăsimile pielii din care cauză crează concentraţii înalte în foliculii piloşi, păr şi pielea grasă; - crează concentraţii superioare şi în unghii.
Metabolizarea	- se metabolizează în ficat cu formarea de metaboliţi inactivi.
Eliminarea	- se elimină preponderent prin urină sub formă de metaboliţi; - se poate elimina şi prin lapte; - $T_{0,5}$ constituie circa 17 ore; - la pacienţii cu dereglări renale şi hepatice excreţia se diminuie ce duce la nivele mai superioare în ser.
	Grizeofulvina
Absorbţia	- se administrează numai oral; - absorbţia este bună, dar lentă.
Distribuţia	- concentraţia maximă peste 4 – 5 ore şi se menţine 8 – 10 ore; - cuplarea cu proteinele plasmatice – circa 80%; - penetrează în ficat, ţesutul adipos, muşchii scheletici, precum şi în straturile epidermului (din profunzime spre suprafaţă) şi matriţa unghiilor; - în statuturile pielii şi unghiilor este necesar un timp durabil de a se acumula concentraţii eficiente (de la 2 la 33-56 zile în piele şi până la 8 luni în unghii).
Metabolizarea	- se supune metabolismului în ficat; - se constată o inducţie a enzimelor hepatice cu creşterea inactivării substanţelor endogene (vitamine, hormoni) şi exogene (medicamente).
Eliminarea	- se elimină prin urină sub formă de metaboliţi (30-75%) şi prin bilă; - doar 1% se elimină sub formă neschimbată prin urină; - $T_{0,5}$=20-36ore.

FARMACOCINETICA ANTIMICOTICELOR UTILIZATE TOPIC

Preparatul	*Farmacocinetica*
Ciclopiroxo-lamina	După utilizarea preparatului sub formă de cremă şi soluție pentru uz extern penetrează rapid în piele şi enzimele ei, mucoase, determinând peste 1,5-6ore concentrații de câteva ori mai mari ca cele minime inhibitoare pentru fungii patogeni.
Ciclopirox	După aplicarea lacului, ciclopiroxul începe să penetreze în lamele unghiilor cu crearea unor concentrații stabile în unghiile mânilor după 7 zile, iar a picioarelor după 14 zile. În ultimul caz acestea sânt de 4 ori mai mari ca în unghiile mânilor. Pentru ca preparatul să se acumuleze în straturile mai profunde vor fi necesare 14-30 zile. După suspendarea antimicoticului, nivelele eficiente se vor menține timp de 7-14 zile. După utilizarea în onicomicozele mânilor ciclopiroxul se determină în ser.
Clotrimazol	Practic nu exercită acțiune sistemică. Preparatul penetrează bine în epidermis unde crează concentrații mai superioare în dermă şi țesutul adipos. La aplicarea pe unghii se determină de asemenea în cheratina acestora. În cazul administrării intravaginale se absoarbe circa 3 – 10% din doză. La ingerarea orală se absoarbe slab. Poate produce inducția enzimelor microzomiale hepatice.
Bifonazol	După aplicarea topică a cremei şi soluției, bifonazolul rapid se captează de fungi, atingând peste circa 6 ore concentrații în straturile epidermei ce corespund sau depăşesc de câteva ori cele minime inhibitorii. Perioada de înjumătățire în piele constituie 19 – 32 ore în dependență de grosimea ei. Absorbția este mică (0,6 – 0,8% pentru pielea intactă şi 2 – 45 pentru cea afectată) cu nivele plasmatice neînsemnate (5 mg/ml).
Econazol	După administrarea supozitoarelor vaginale ce conțin econazol concentrațiile plasmatice sunt neînsemnate (0,09% din doză) Econazolul sub formă de cremă, loțiune şi aerosol se concentrează în epidermis şi dermă şi practic nu se determină în circulația sistemică (mai puțin de 1% în urină şi scaun).
Amarolfina	Amarolfina din lacul pentru unghii penetrează în lamele şi loja unghinală fără a realiza concentrații sistemice esențiale (0,5 mg/ml).
Terbinafina	Utilizarea sub formă de cremă contribuie la difuzarea preparatului prin structurile dermei cu acumularea în stratul cornos lipofil. Absorbția este sub 5% cu efect sistemic minimal
Ketoconazol	La aplicarea topică sub formă de cremă, şampon ketoconazolul nu se determină în ser. Absorbția în cazul utilizării supozitoarelor vaginale este minimă.
Miconazol	După administrarea intravaginală absorbția sistemică este limitată. Circa 90% din miconazol se află încă în vagin după 8 ore de la folosire. În cazul utilizării cremei, pudrei nu se produc nivele semnificative în ser.
Naftifina	La aplicarea locală sub formă de soluții, cremă, preparatul rapid penetrează în piele, atingînd concentrații eficiente în diferite straturi ale acesteia.
Tolciclat	După utilizarea medicamentului, slab se absoarbe în circuitul sistemic.
Natamicina	Practic nu se absorbe din tubul digestiv, precum şi după aplicarea pe piele şi mucoase.
Nistatina	După administrarea orală se absoarbe în cantități mici ce nu permite realizarea unor concentrații eficiente sistemice. La aplicarea pe piele şi mucoase nu se absoarbe.
Tolnaftat	Nu prezintă absorbție sistemică semnificativă. Nu este eficient în infecțiile profunde unghinale şi foliculare.
Tioconazol	Absorbție neînsemnată la aplicarea topică.

INDICAȚIILE ŞI POSOLOGIA ANTIMICOTICELOR CU ACȚIUNE RESORBTIVĂ

Preparatul	***Indicațiile***	***Regimul de dozare***
Amfotericina B	Infecții micotice sistemice grave: candidomicoze (meningite, septicemie, endocardite etc); - aspergiloze; - histoplasmoze; - coccidioidomicoze (diseminată, meningială etc); - criptococoze (meningite etc); - blastomicoze; - meningoencefalita provocată de amebele din genul Naegleria gruberi; - micoze pulmonare; - cistite micotice.	În infecțiile sistemice se injectează lent prin perfuzie intravenoasă. Inițial se indică o doză test de 1mg (pentru determinarea suportabilității), apoi se creşte cu câte 5 mg, ajungând până la 0,4-1mg/kg fără a depăşi 50 – 60 mg. Preparatul se dizolvă ex tempore în 500ml soluție glucozată izotonă şi se introduce timp de 8 – 10 ore zilnic sau la 2 zile. Doza totală pentru o cură de 6 – 12 săptămâni este de 1 – 3g. În candidozele sistemice pot fi suficiente doze mai mici (100-300mg) timp de 4 – 18 zile. În meningite sunt necesare injectări intrarahidiene paralel cu perfuziile i/v în aceste situații se dizolvă 0,1 - 0,5 mg preparat în 5 ml apă distilată, apoi se diluează cu lichid cefalorahidian şi se introduce lent 1-3 ori/ săptămână. În cistite se poate întroduce intracavitar, iar în micozele pulmonare – prin cateter în cavități. În infecțiile oculare poate fi instilată în sacul conjunctival (soluție 1%), intravenos, subconjunctival sau episcleral. De asemenea poate fi administrată intraarticular.
Flucitozina	Infecții micotice sistemice: - candidoze (septicemii, urinare, granuloame etc.); - criptococoze (meningiene, pulmonare etc.); - aspergiloze; - cromomicoze (cromoblastomicoze).	Se administrează obişnuit oral în doze de 100-200mg/kg/zi, subdivizate în prize egale la 6 ore. În cazurile grave poate fi folosită temporar în perfuzii intravenoase a câte 100-200mg/kg/zi. Uneori este avantajoasă asocierea cu amfotericina B.
Ketoconazol	Profilaxia şi tratamentul micozelor: 1) infecțiilor sistemice şi de organ: - histoplasmoză - blastomicoză - coccidioidomicoză - paracoccidioidomicoză 2) infecții topice: - dermatomicoze; - candidoze cutanate, vaginale, intestinale micoze ale pielii, părului şi mucoaselor ce nu răspund la tratamentul local.	Se indică intern la adulți câte 200-400mg pe zi, durata curei fiind dependentă de tipul micozei; - dermatomicoze – 2-8 săptămâni; - onicomicoze – 6-12 luni; - candidoze orale şi cutanate – 2 -3 săptămâni; - pitiriazis versicolor – 10 zile; - onicoze sistemice – 1-2 luni; - micoze digestive – 4-6 săptămâni; - candidoze vaginale – 5 zile (400mg/zi); - profilaxia micozelor – în dependență de situația clinică (400 mg/zi). Crema se aplică pe sectoarele lezate şi cele adiacente odată pe zi. Durata medie a tratamentului constituie în: - dermatomicoze – 3-4 săptămâni, - epidermofitia inghinală – 2-4 săptămâni, - epidermofitia plantară – 4-6 săptămâni, - candidoze – 2-3 săptămâni, - pitiriazis versicolor – 2-3 săptămâni, - dermatită seboreică – 2 -4 săptămâni. Supozitoriile vaginale se administrează în candidozele vaginale câte unul pe zi, timp de 3 zile în cazurile uşoare şi 5 zile în cele mai grave. Şamponul se aplică în dermatita seboreică pe sectoarele afectate timp de 3-5min, apoi se spală cu apă. Procedura se repetă de 2 ori pe săptămână, timp de 3-4 săptămâni. În scop profilactic se foloseşte odată pe săptămână sau în 2 săptămâni. În pitiriazis versicolor pentru tratament se utilizează zilnic timp de 5 zile, iar în scop profilactic odată/zi, timp de 3 zile înainte de sosirea verii.

Itraconazol	- candidoza vaginală; - micozele pielii, cavităţii bucale, oculare; - onicomicoze; - micoze sistemice (aspergiloze, candidoze, criptococoze, histoplasmoze, sporotricoze, paracoccidoidoze, blastomicoze).	Capsulele se indică intern după o masă considerabilă fără a fi dezintegrate. Dozarea în: 1) candidoza vaginală – câte 2 capsule (200 mg) 2ori de o zi sau 200 mg/zi timp de 3 zile; 2) dermatomicoze – câte 100 mg/zi, timp de 1 – 3 săptămâni; 3) onicomicoze – câte 200 mg/zi, timp de 3 luni sau în cure întrerupte repetatecâte 200 mg 2ori/zi de o săptămână cu întreruperi de 3 săptămâni. În afectarea unghiilor mânilor se efectuează 2 astfel de cure, iar a picioarelor 3 cure; 4) candidoza orală – câte 100 mg/zi, timp de 15 zile; 5) keratitele micotice – câte 200 mg odată/zi, timp de 3 săptămâni; 6) pitiriazis versicolor – 200 mg odată/zi, timp de o săptămână; 7) micozele sistemice: - aspergiloză - câte 200 mg odată/zi (la necesitate 200 mg 2ori/zi), timp de 2 – 5 luni; - candidoză – 100 – 200 mg odată/zi (la necesitate 200 mg 2 ori/zi), timp de 3 săptămâni – 7 luni; - criptococoză - câte 200mg odată/zi (dacă nu sunt simptome de meningită) timp de 2-12 luni. În caz de meningită – 200 mg 2ori/zi; - histoplasmoză – de la 200mg/zi la 200mg 2ori/zi, timp de 8 luni; - paracoccidioidoză – câte 100 mg/zi, timp de 6 luni - blastomicoză – de la 100 mg/zi la 200 mg 2 ori/zi, timp de 6 luni; - sperotricoză – câte 100 mg/zi, timp de 3 luni; - cromomicoză – câte 100 – 200 mg/zi, timp de 6 luni.
Grizeofulvina	Dermatomicoze: - epidermofitie; - tricofitie; - microsporie; - favus. Onicomicoze.	La adulţi de regulă, câte 500mg/zi după masă, iar în micozele grave câte 1g/zi, doza se micşorează la apariţia efectelor clinice. Durata curei depinde de localizarea afecţiunii: în micozele pielii şi părului - 4-8 săptămâni, iar a unghiilor – 3 - 6 luni.
Terbinafina	Dermatomicoze - epidermofitie; - tricofitie; - microsporie; - rubromicoze. Candidozele pielii şi mucoaselor, onicomicoze.	Pentru adulţi câte 125mg 2ori/zi sau 250mg/zi. La copii în dependenţă de masa corpului sub 20kg – 1 comprimată de 125mg, 20-40kg – 125 mg/zi, peste 40kg-250mg/zi. Nu sunt date despre utilizarea la copiii sub 2 ani (12kg). Durata tratamentului depinde de localizarea afecţiunii - dermatomicoze – 2 - 6 săptămâni; - micozele părului – 4 - 6 săptămâni; - onicomicoze – 6 săptămâni – 3 luni; candidomicoze – numai în caz de infecţii grave, difuze.
Miconazol	- micoze sistemice severe cauzate de candide, Coccidioides şi Cryptococcus	- i/v 20ml sol 1% 2 ori/zi, prin perfuzie, în 200ml ser fiziologic sau glucoză, timp de 30-60 min. - instilaţii bronşice sau aerosoli câte 5ml 4(8) ori/zi, după diluţia a 20 ml în 60 ml ser fiziologic. - instilaţii sinusale a câte 20 ml 2 ori/zi nediluat. - instilaţii vezicale 20 ml 2(4) ori/zi nediluat.

INDICAȚIILE ŞI POSOLOGIA ANTIMICOTICELOR TOPICE

Preparatul	*Indicațiile*	*Modul de administrare şi dozele*
Terbinafina	- pitiriazis versicolor; - dermatomicoze; - candidozele pielii.	Crema se aplică pe sectoarele afectate şi adiacente 1-2 ori/zi. Preventiv, acestea trebuie să fie curățite şi uscate. Se aplică un strat subțire şi uşor se masează. În sectoarele ce se complică cu intertrigo (sub glandele mamare, pliurile inghinale, fesiere) se poate aplica crema cu un bandaj de tifon, îndeosebi pe noapte. Durata curei: - dermatomicozele pielii - 1-2 săptămâni; - dermatomicozele picioarelor - 2-4 săptămâni; - pitriazis versicolor - 2 săptămâni; - candidozele pielii - 1-2 săptămâni. Deşi efectul poate surveni după câteva zile, cura trebuie continuată până la termenii menționați.
Ciclopiroxo-lamina	- micozele pielii provocate de fungii sensibili (crema şi soluția pentru uz extern); - colpite, vaginite cauzate de fungii patogeni sensibili (crema vaginală); - profilaxia infecțiilor micotice provocate de fungii sensibili (pudra).	În dermatomicoze se utilizează crema sau soluția pe sectoarele afectate de 2 ori/zi. Soluția se fricționează. Durata curei, de regulă 2 săptămâni, însă pentru preîntâmpinarea recidivelor se continuă încă 1-2 săptămâni. În colpite se aplică câte 5g cremă profund, cu dispozitivul respectiv odată/zi, de regulă, înainte de somn. Durata variază individual, dar nu mai mult de 2 săptămâni. Dacă sunt simptome de afectare a pielii în regiunea vaginului crema se aplică cu ajutorul unui tampon. În scop de profilaxie a infecțiilor micotice la persoanele cu risc crescut, pudra se va aplica în ciorapi sau încălțăminte. Durata utilizării se determină individual.
Ciclopirox	- onicomicoze.	Lacul se aplică cu un strat subțire pe unghiile afectate. Inițial, se înlătură cât mai mult sectoarele afectate. Odată în săptămână lacul se înlătură cu solvent obişnuit. Paralel se înlătură şi sectoarele afectate. În luna a 2 de tratament e suficientă aplicarea lacului de 2 ori pe săptămână, iar din a treia – o dată pe săptămână. Durata curei nu trebuie să depăşească 6 luni.
Bifonazolul	- micozele pielii provocate de fungii sensibili (candidoze superficiale, pitiriazis versicolor, eritrasma etc); - onicomicozele cauzate de fungii sensibili.	Crema şi soluția pentru uz extern se aplică cu un strat subțire pe sectoarele afectate prin fricționare odată/zi, pe noapte (5mm sau 3 picături la o suprafață de o palmă) durata depinde de localizare: - micozele interdigitale ale piciorului –3 săptămâni, - micozele pielii, pliurilor –2-3 săptămâni, - pitiriazis versicolor, eritrasma – 2 săptămâni, - candidozele superficiale ale pielii 2-4 săptămâni. În onicomicoze –crema se aplică într-un strat subțire acoperit cu un emplastru sau pansament pentru 24 ore. După înlăturarea acestora, unghiile se țin în apă caldă, apoi se usucă şi procedura se repetă timp de 7-14 zile, în dependență de suprafața afectată şi grosimea unghiei. După aceasta tratamentul cu cremă se mai continuă încă 4 săptămâni. În cazuri grave cura se repetă sau se supune tratamentului chirurgical.

Clotrimazol	- micozele pielii, pliurilor, piciorului; - pitiriazis versicolor; - erirasma; - onicomicoze; - micoze, cu piodermie secundară; - infecţii genitale cauzate de candide şi trichomonaze, sau bacterii; - sanarea căilor genitale înainte de naştere.	În micozele pielii, crema sau soluția se aplică pe sectoarele afectate reieşind din doza de 5 mm cremă sau câteva picături soluție la o suprafață de o palmă, de 2 – 3 ori/zi prin fricție. Durata - de regulă 2 săptămâni după dispariţia simptomelor obiective şi constituie aproximativ 4 săptămâni. Formele vaginale (comprimate 100mg, cremă) se indică odată/zi, seara, adânc în vagin timp de 6 zile. În vulvita şi balanita candidozică crema se aplică 2-3 ori/zi, timp de 1-2 săptămâmi. În sanarea căilor genitale se indică clotrimazolul în comprimate 200mg într-o priză.
Econazol	- dermatomicoze (inclusiv cu bacterii gram negative); - onicomicoze; - paronichie; - micoze vulvovaginale; - micoze ale canalului auditiv.	Crema se aplică cu un strat subţire 2 ori/zi, printr-o fricție uşoară. Aerosolul se pulverizează 2 ori/zi pe sectoarele afectate de la o distanță de 10cm şi apoi se fricţionează uşor. Supozitoarele vaginale se întroduc adânc, înainte de somn, timp de 3 zile, iar în caz de eficacitate insuficientă - încă 3 zile sau repetarea curei peste 10 zile. În micozele canalului auditiv se aplică 1-2 picături loțiune în fiecare canal, timp de 2-4 săptămâni.
Isoconazol	- dermatomicoze cauzate de fungii sensibili sau în asociere cu bacteriile patogene; - afecţiuni vaginale fungice şi mixte cu bacterii sensibile.	Crema se aplică pe sectoarele afectate odată/zi, pe o durată de cel puțin 4 săptămâni. Pentru preîntâmpinarea recidivelor, după ameliorarea simptomelor clinice, tratamentul se mai continuă încă 2 săptămâni. Intravaginal se indică câte un comprimat (300mg) 1-2 ori/zi.
Miconazol	- micoze cutanate cauzate de fungii sensibili; - micoze cutanate infectate secundar cu bacterii gram pozitive; - profilaxia micozelor cutanate; - tratamentul şi profilaxia candidozelor orofaringiene şi intestinale; - micoze vaginale.	Crema, pudra se aplică pe locurile lezate 2 ori/zi, timp de 2-6 săptămâni în dependență de localizarea şi severitatea leziunii. Tratamentul se continuă cel puțin o săptămână după dispariția simptomelor. Comprimatele se administrează oral la adulți câte unul 4 ori/zi, iar la copii – 20 mg/kg/zi. Gelul se administrează oral la adulți şi copiii câte ½ linguriță dozată - 4 ori/zi. Gelul se ține cât mai mult în gură, iar comprimatele până la dizolvare. Comprimatele se introduc în vagin zilnic până la dispariția simptomelor.
Tioconazol	- micoze cutanate cauzate de fungii sensibili şi infecția secundară cu bacterii gram pozitive; - onicomicoze.	Crema se aplică pe sectoarele afectate prin fricţie uşoară 1-2 ori/zi dimineaţa şi/sau seara. De regulă, în majoritatea cazurilor simptomele cedează după 7 zile, însă durata tratamentului durează 2-4 săptămâni. În onicomicoze durata poate atinge 6 şi chiar 12 luni.

Naftifina	- onicomicoze; - pitiriazis versicolor; - epidermofitie; - tricofitie; - microsporie; - candidoze cutanate; - rubromicoze; - micoze asociate cu infecție bacteriană.	Crema sau soluția se aplică pe sectoarele afectate, preventiv curățite şi uscate odată/zi. Durata tratamentului constituie 2-4 săptămâni (până la 8) în dermatomicoze, 4 săptămâni în candidoze. În onicomicoze se foloseşte de 2 ori/zi pe o durată de până la 6 luni. Pentru profilaxia recidivelor, după dispariția efectelor se mai recomandă utilizarea încă timp de 2 săptămâni.
Tociclat	- epidermofitia picioarelor, pliurilor, unghiale; - eritrasma; - pitiriazis versicolor.	Crema se aplică 2-3 ori/zi prin fricție uşoară. Tratamentul se continuă timp de câteva săptămâni după dispariția simptomelor.
Tolnaftat	- tratamentul şi profilaxia dermatomicozelor, pitiriazis versicolor.	Unguentul, crema, pudra sau soluțiile se aplică pe sectoarele afectate.
Amarolfina	- onicomicoze cauzate de dermatofite, candidoze şi mucilagii.	Lacul pentru unghii se aplică 1-2 ori pe săptămână. Înainte de aplicarea lui unghiile se curăță de masele afectate, se degresează cu un tampon cu alcool. Tratamentul se continuă până la regenerarea unghiei şi de regulă, constituie 6 luni la unghiile mânii şi 9-12 luni a picioarelor.
Micoseptina	- profilaxia şi tratamentul dermatomicozelor (epidermofitiilor şi tricofitiilor).	Unguentul se aplică 2 ori/zi pe sectoarele afectate. După dispariția simptomelor - odată/zi, iar în scopuri profilactice – 2 ori/săptămână.
Nitrofungina	- dermatomicoze (epidermofitia, tricofitia, candidoze, eczema); - micozele canalului auditiv.	Cu scop curativ se aplică soluție 2-3 ori/zi până la dispariția simptomelor, apoi tratamentul se continuă încă 4 săptămâni (nu mai puțin) utilizând preparatul 1-2 ori/săptămînă. Pentru profilaxia recidivelor se indică de 1-2 ori/săptămînă.
Nistatina	- candidoze orofaringiene, digestive vulvo-vaginale; - candidoze cutanate şi ale părului; - profilaxia şi tratamentul complicațiilor micotice ale tratamentului antibacterian.	Oral, comprimate câte 250000UA 6-8 ori/zi 1,5-3 mlnUA. La copii până la un an câte 100000-125000 UA 3-4 ori/zi, 1-3 ani 250000UA – 3 – 4 ori/zi, peste 3 ani - 1-1,5 mln UA/zi în 3 prize. Durata medie 14 zile. Extern şi intravaginal de 2 ori/zi, dimineața şi seara. Tratamentul profilactic la utilizarea antibioticelor cu spectru larg (tetracicline, cloramfenicol) şi metronidazol pentru 7-10 zile.
Natamicina	Micozele pielii şi mucoaselor: - orofaringiene; - digestive; - cutanate; - onicomicoze; - vulvo-vaginite Dermatomicoze.	În candidoza bucală –1ml suspensie 4 – 6 ori/zi, inițial câte 0,5 ml fiecare oră. În candidoza intestinală câte un comprimat 4 ori/zi timp de 7 zile. În dermato- şi onicomicoze crema sau suspensia - odată sau de câteva ori/zi. În otomicoze câte 2-3 picături suspensie sau aplicarea cremei odată sau câteva ori/zi. În vulvo-vaginite câte un supozitor timp de 3-6-zile. În majoritatea cazurilor durata tratamentului se continuă câteva zile după ameliorare.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTIMICOTICELOR CU ACȚIUNE RESORBTIVĂ

Reacțiile adverse	Amfo-terici-na B	Flu-cito-zina	Fluco-nazol	Keto-cona-zol	Mico-nazol	Itra-cona-zol	Grizeo-ful-vina	Ter-bina-fina	Ciclo-piroxo-lamina
Nefrotoxicitate	+				+	+	+		
Hepatotoxicitate	+	+	+	+		+	+	±	
Hematotoxicitate: anemie	+	+			+		+		
leucopenie	+	+					+	+	
trombocitopenie	+	+		+	+			+	
agranulocitoză		+							
Acțiuni cardiovasculare: hipotensiune	+								
Aritmii	+				+				
insuf.cardiacă	+								
Fenomene dispeptice: greață	+	+	+	+	+	+	+	+	
Vomă	+	+	+	+		+	+	+	
Diaree	+	+	+	+		+			
Anorexie	+	+						+	
Febră, frisoane	+			+	+				
Mialgii	+								
Artralgii	+			+					
Flebită locală	+				+				
Reacții alergice	+	+	+	+	+	+	+	+	
Alopecie		+	+			+			
Cefalee			+	+		+	+		
Amețeli				+		+	+		
Somnolență				+					
Tulburări electrolitice (hipokalcemie, hipomagniemie) hipo natriemie	+				+	+			
Oligospermie, ginecomastie, impotență				+					
Convulsii	+		+						
Fotofobie				+					
Psihoze, halucinații		±			+				
Parestezii, neuropatie				+			+		

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE ÎN UTILIZAREA ANTIMICOTICELOR SISTEMICE
(cu acțiune resorbtivă)

Preparatul	*Contraindicațiile*	*Precauțiile*
Fluconazol	- sensibilitatea la preparat şi derivații azolici; - în timpul lactației.	- în afecțiunile hepatice (controlul funcțiilor hepatice); - în timpul gravidității, în deosebi în micozele sistemice grave se contrapune efectul pozitiv, riscul posibil).
Ketokonazol	- afecțiunile hepatice avansate; - sensibilitate la preparat.	- la femei peste 50 ani; - la pacienții cu afecțiuni hepatice şi manifestări alergice la medicamente în anamneză, dereglări ale funcțiilor corticosuprarenalelor; - la asocierea preparatelor hepatotoxice; - crema nu se foloseşte în oftalmologie; - graviditatea şi lactația (se contrapune beneficiul cu riscul reacțiilor adverse); - vezi interacțiunile medicamentoase.
Itraconazol	- sensibilitate la preparat; - utilizarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului, cisapridei, imidazolului, triazolamului; - în timpul lactației.	- la pacienții cu afecțiuni hepatice; - la femei de vârstă reproductivă utilizarea anticoncepționalelor; - la gravide, în cazul micozelor sistemice, se impune aprecierea efectelor pozitive şi riscul utilizării; - la copii, din lipsa experienței; - vezi şi interacțiunile medicamentoase.
Miconazol	- afecțiunile hepatice; - sensibilitate la derivații de imidazol.	- se evită nimerirea în ochi; - în timpul gravidității şi lactației (îndeosebi intern).
Flucitozina	- sensibilitate la preparat.	- în afecțiunile renale; - la pacienții de vârstă înaintată; - în dereglări ale funcțiilor hepatice, sângelui periferic; - în timpul gravidității şi lactației (contrapunerea efectelor pozitive şi riscul celor negative).
Amfotericina B	- afecțiuni hepatice şi renale grave; - dereglări ale hematopoiezei; - diabetul zaharat; - sensibilitate la preparat.	- vezi interacțiunile medicamentoase; - controlul funcțiilor renale, hepatice, sângelui periferic şi electroliților.
Grizeofulvina	- graviditatea; - porfiria; - lupusul eritematos sau sindromul respectiv; - tumori; - afecțiuni hepatice şi renale organice.	- în timpul lactației; - utilizarea metodelor de contracepție din cauza efectelor negative asupra sferei reproductive; - la asocierea cu alcoolul (accentuarea efectelor acestuia); - la pacienții ce necesită atenție şi păstrarea reacțiilor motorii.

ECHINOCANDINELE CA ANTIMICOTICE

Parametrii	***Caracterizarea echinocandinelor***
Preparatele	- **capsofungina, micafungina şi anidulafungina.**
Capsofungina	- capsofungina este un derivat semisintetic hidrosolubil al pnevmocandinei B_Q, lipopeptidă obţinută prin fermentarea produselor fungului Glarea lozoyensis
Spectrul de acţiune	Capsofungina: - acţionează fungicid faţă de Candida spp., inclusiv faţă de formele rezistente la alte antimicotice: C. krusei, C. glabrata şi C. lusitaniae; - fungistatic faţă de: Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. niger şi A. terreus, Acremonium, Curvularia, Bipolaris, Paecilomyces Trichodermaşi spp., Paecilomyces variotii şi Scedosporium apiospermum, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum şi Sporothrix schenckii. Capsofungina nu este activă faţă de Cryptococcus, Scedosporium şi Fusarium spp.
Mecanismul de acţiune	- influenţează sinteza 1,3-beta-D-glucanului, un component structural şi funcţional important al fungilor, dar care lipseşte în organismul uman; - aceasta permite ca preparatele să acţioneze selectiv, cu efecte adverse minime.
Indicaţiile şi regimul de dozare	Actualmente, capsofungina este utilizată preponderent în: - candidoza invazivă la bolnavii cu neutropenie şi fără; - candidoza esofagiană şi orofaringiană; - aspergiloza invazivă; Se studiază eficacitatea preparatului şi în alte micoze sistemice, cauzate de germeni sensibili, inclusiv şi în tratament combinat cu alte antimicotice. Dozele recomandate ale capsofunginei sunt cuprinse între 35-70 mg/zi , administrate intravenos.
Reacţiile adverse	- se suportă comparativ bine; - la mai puţin de 3% din pacienţi se constata febră, greaţă, vomă, flebită.
Farmaco-cinetica	- capsofungina se administrează numai i/v, deoarece după utilizarea internă nu se absoarbe. - cuplarea cu proteinele constituie 97%; - crează concentraţii înalte în rinichi, ficat, splină, pulmoni şi mai mici în creier; - se supune metabolismului în fcat, fără participarea citocromului P-450; - afecţiunile renale nu necesită corecţia dozelor; - $T_{0,5}$ constituie 9-11 ore.
Micafungina	- este un derivat sintetic, obţinut prin prelucrarea chimică a produselor din Coleophoma empedri; - posedă un spectru larg de acţiune, care include Candida (C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis, inclusiv formele rezistente la amfotericina B) şi Aspergillus spp.; - nu acţionează asupra Cryptococcus, Fusarium şi Trichosporum spp.; - micafungina s-a dovedit eficace în calitate de mono- şi politerapie în aspergiloza invazivă, precum şi pentru profilaxia micozelor invazive la transplantarea măduvii hematopoetice; - preaparatul se suportă bine cu reacţii adverse minime.
Anidulafungina	- este similară după spectru cu capsofungina şi micafungina; - se caracterizează printr-o activitate mai mare faţă de Aspergillus spp.,comparativ cu itraconazolul şi amfotericina B; - preparatul se suportă bine şi nu necesită corecţia dozelor în afecţiunile renale şi hepatice.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Preparatul antifungic	*Preparatul cu care interacționează*	*Consecințele interacțiunii*
1	**2**	**3**
Amfotericina B	Benzilpenicilina, carbenicilina, tetraciclina, glutamicina, kanamicina, polimixina B, nitrofurantoina, preparatele de calciu şi potasiu, clorura de natriu, metaraminolul	Incompatibilitate în soluție
	Rifampicina, tetraciclina, minociclina, flucitozina, cloramfenicolul, polimixina	Potențează efectele amfoterice, ce permite micşorarea dozelor.
	Aminoglicozidele şi alte preparate nefrotoxice	Creşte nefrotoxicitatea
	Digitalicele	Creşte toxicitatea glicozidelor ca urmare a hipokaliemiei
	Miorelaxantele periferice	Creşte efectul datorită hipokaliemiei
	Miconazolul	Micşorează efectul miconazolului
Fluconazol	Anticoagulantele orale (varfarina etc)	Potențează efectul ,ce necesită controlul după timpul protrombic.
	Antidiabeticele orale	Creşte efectul cu pericol de hipoglicemii. Poate fi folosit dar cu controlul glicemiei.
	Fenitoina	Creşte concentrația fenitoinei ce impune controlul nivelului în ser cu corectarea dozei.
	Hidroclortiazida şi alte diuretice	Creşte cu 40% nivelul diureticului, dar care, de regulă, nu necesită corecția dozei, însă trebuie luată în considerație.
	Rifampicina	Reduce $T_{0,5}$ al fluconazolului, cu 20%, ce necesită majorarea dozelor
	Ciclosporina	E necesar controlul nivelului ciclosporinei în ser, deoarece poate creşte concentrația.
	H_1-antihistaminicele	Se poate dezvolta cardimiopatie.
	Teofilina	Poate creşte concentrația teofilinei, e necesar controlul ei în ser, îndeosebi la doze mari ale acestuia
	Zidovudina	Fluconazolul poate creşte nivelul preparatului antiviral cu controlul nivelului acestuia.
	În soluții	Nu se recomandă asocierea cu alte preparate, necătând că nu sunt date concrete
Itraconazol	Inductorii enzimelor hepatice (rifampicina, fenitoina etc)	Micşorează biodisponibilitatea itraconazolului
	Terfenadina, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, anticoagulantele indirecte, ciclosporina A, digoxina, chinidina, vincristina, antagoniştii calciului din grupul nifedipinei	Poate potența şi prelungi efectul lor, posibil prin inhibiția citocromului P450-3A.
	Antiacidele, H_2-blocantele	Pot micşora absorbția prin reducerea acidității (se folosesc la 2 ore după itraconazol)

1	2	3
Ketoconazol	Inductorii enzimelor hepatice (rifampicina, izoniazida)	Micşorează concentraţia în ser a ketoconazolului
	Ciclosporina, anticoagulantele orale, metilprednisolonul	Poate creşte concentraţia în ser a acestora
	Preparatele hepatotoxice	Poate creşte toxicitatea lor
	Anticolinergicele, antiacidele, H_2-blocantele	Pot micşora absorbţia prin reducerea acidităţii
	Glucocorticoizii	Poate diminua răspunsul în cortizol la stimularea cu ACTH, precum şi simptomul de lipsă la tratament îndelungat
	Alcoolul	Reacţii disulfiramice, ce dispar după câteva ore
	H1-antihistaminicele	Posibilă dezvoltarea cardiomiopatiei.
Grizeofulvina	Inductoarele enzimatice (barbituricele)	Micşorează efectele grizeofulvinei prin sporirea metabolismului
	Anticoagulantele indirecte	Poate diminua efectul acestora prin inducţia enzimelor microzomiale
	Benolearbitolul	Micşorează absorbţia grizeofulvinei
	Alcoolul	Se pot dezvolta efecte de tip disulfiram
Terbinafina	Inductorii enzimelor microzomiale (rifampicina etc)	Pot micşora efectele terbinafinei
	Imnhibitorii enzimelor microzomiale (cimetidina etc)	Pot creşte efectele antimicoticului
Miconazol	Anticoagulantele şi antidiabeticele orale	Creşte efectele anticoagulant şi hipoglicemic
	Fenitoina	Reduce metabolismul antiepilepticului
	Amfotericina B	Scade efectul anticandidozic al antibioticului
	H_1-antihistaminicele	Se poate dezvolta cardiomiopatie
Clotrimazol	Nistatina	Se poate micşora efectul clotrimazolului
	Amfotericina B şi alte antibiotice polienice	Se poate micşora efectul antibioticelor la administrarea intravaginală.

UTILIZAREA ANTIMICOTICELOR

Micozele	Terapia rezorbtivă	Terapia locală
Micozele locale: Trihofitii, microsporii, eritrasme	grizeofulvina	Micozolonul, amicazolul, nitrofungina, preparatele iodului
Candidomicozele şi aspergilozele pielii şi mucoaselor	nistatina	Nistatina, levorina, micozolonul, decamina, nitrofungina, octationul
Epidermofitii	În cazuri grave grizeofulvuina	Zincudan, dustudan, undecid, micoseptin, amicazolul, actationul, nitrofungina, micozolonul, resorcina, preparatele iodului
Micozele sistematice: Candidomicoze, aspergiloze	Nistatina, amfotericina B (în cazuri grave), miconazolul	-
Coccidioidomicoze, blastomicoze, histoplasmoze, criptococoze	Amfotericina B, miconazolul	-
Nocardioze	Sulfamide, biseptol	-
Actinomicoze	Peniciline, rifampicina+izoniazida	-

ANTIHELMINTICELE

Definiție: Antihelminticele sunt o grupă de chimioterapice active față de viermii care pot parazita în intestin şi în alte țesuturi ale omului.

CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHELMINTICE

Tipul helmintozei	*Preparatele recomandate*
Preparatele utilizate în helmintozele intestinale	
1. NEMATODOZE	
Ascaridoză	Pirantel, levamizol, mebendazol, ivermectină, piperazină
Enterobioză	Pirantel, mebendazol, albendazol, pirviniu
Stronghiloidoză	Tiabendazol, albendazol, ivermectină
Tricocefaloză	Albendazol, mebendazol, ivermectină,
Trichineloză	Tiabendazol, pirantel, albendazol, mebendazol
Anchilostomiază	Pirantel, mebendazol, albendazol, befeniu
2. CESTODOZE	
Teniază (cisticercoză, teniarincoză)	Praziquantel, niclosamidă, mebendazol
Botriocefaloză	Praziquantel, niclosamidă
Himenolepidoză	Praziquantel, niclosamidă
3. TREMATODOZE	
Metagonimoză	Tetracoretilenă
Preparatele urilizate în helmintozele extraintestinale (tisulare)	
1. NEMATODOZE	
Filarioză	Ivermectină, dietilcarbamazină
Trichineloză	Mebendazol
2. CESTODOZE	
Cisticercoză (T.solium)	Praziquantel, albendazol, mebendazol
Echinococoză	Mebendazol, albendazol
3. TREMATODOZE	
Şistosomoză (bilgarcioză)	Praziquantel, tartrat de antimoniu, niridazol
Fascioloză	Praziquantel, cloxil
Opistorcoză	Praziquantel, tartrat de antimoniu, cloxil
Clonorcoză	Praziquantel, tartrat de antimoniu, cloxil, albendazol
Paragonimoză	Praziquantel, cloxil, bitionol, emetină

CLASIFICAREA ANTIHELMINTICELOR DUPĂ PRINCIPIUL FARMACOTERAPEUTIC

I. Antihelminticele active față de nematode:		
- Mebendazol	- Oxantel pamoat	- Tiabendazol
- Albendazol	- Piperazină	- Befeniu hidroxinaftoat
- Pirantel (embonat) pamoat	- Levamizol	- Pirviniu embonat
II. Antihelminticele active față de cestode:		
- Niclosamidă	Mepacrină	
III. Antihelminticele active față de filarii şi trematode:		
- Dietilcarbamazină	- Metrifonat	- Bitionol
- Ivermectină	- Oxamnichină	- Ticlabendazol
- Praziquantel	- Tartrat de antimoniu şi potasiu	- Dehidroemetină şi emetină
- Niridazol		

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN NEMATODOZELE INTESTINALE

Parametrii	***Caracterizarea antihelminticelor***
Mecanismele de acțiune	**A. Preparatele ce influențează asupra musculaturii nematodelor** 1. stimularea musculaturii helminților cu dezvoltarea contracturii şi ulterior a paraliziei spastice, urmată de eliminarea paraziților. *levamizol, piperazină, befeniu;* 2. blocarea colinesterazei nematodelor cu blocarea transmisiei neuromusculare de tipul miorelaxatelor depolarizante *pirantel;* 3. influența asupra sistemelor GABA-ergice ale nematodelor cu hiperpolarizarea membranei *piperazina, ivermectina.* **B. Dereglarea proceselor metabolice ale nematodelor** 1. dereglarea utilizării glucozei, formării ATP, glicogenului *mebendazol albendazol pirviniu* 2. modificarea activității unor sisteme enzimatice (fumarat reductazei etc.) *levamizol, tiabendazol.* **C. Inhibarea sintezei şi polimerizării tubulinei helminților** mebendazol albendazol
Contraindicațiile şi precauțiile	- graviditate; - dereglări ale hemopoezei; - lactație; - afecțiuni hepatice; - hipersensibilitate la preparat; - afecțiuni ale tubului digestiv(mebendazol); - retinopatie (albendazol); - copii sub 2 ani (mebendazol, albendazol).
Reacțiile adverse	De regulă, la utilizarea de scurtă durată ele sunt rare şi puțin manifestate Se pot constata: - cefalee; - dereglări dispeptice (greață, diaree, anorexie); - dureri abdominale; - erupții cutanate; - dereglări neurologice şi hematologice (la utilizarea de lungă durată).
Farmacocinetica	- după gradul de absorbție: a) sub 10% - *mebendazol, befeniu;* b) sub 50% - *pirantel, albendazol, ivermectina;* c) bună - *levamizol, piperazina;* - majoritatea fracției absorbite se cuplează intens cu proteinele; - se supun metabolismului în ficat, iar unele pot forma metaboliți activi (albendazol); - se elimină metaboliții şi preparatele preponderent prin: a) scaun – *mebendazol, pirantel, befeniu;* b) urină – *levamizol, piperazina, albendazol;* - $T_{0,5}$ variază de la 2 la 15 ore.

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN CESTODOZELE INTESTINALE

Parametrii	***Caracterizarea antihelminticelor***
Mecanismele de acțiune	**A. Paralizia musculaturii helminților prin inhibarea fosforilării oxidative:-** *niclosamida* **B. Dereglarea metabolismului calciului cu contractura musculaturii şi apoi paralizia ei:-** *praziquantel.* **C. Diminuarea rezistenței helminților la acțiunea enzimelor proteolitice: -** *niclosamida.* **D. Dereglarea captării glucozei, sintezei ATP, glicogenului:** -mebendazol.
Contraindicațiile şi precauțiile	- graviditate ; - lactație; - hipersensibilitate la preparat; - anemie (niclosamida); - ulcer gastric şi duodenal (niclosamida); - afecțiuni hepatice (praziquantel); - maladii ale SNC (praziquantel); - cisticercoza ochiului (praziquantel); - copii sub 4 ani (praziquantel).
Reacțiile adverse	Preparatele de regulă se suportă bine, reacțiile adverse fiind rare şi temporare. Se pot constata reacții adverse: - digestive (*discomfort în abdomen, greață, vomă, diaree*); - alergice (*prurit, urticarie, febră*); - neurologice (*cefalee, ameţeli, somnolență, dezorientare, convulsii, - praziquantel*); - oftalmice (*fotofobie – niclosamida);* - creşterea presiunii intraoculare- (praziquantel).
Farmacocinetica	- niclosamida practic nu se absoarbe şi se elimină prin scaun; - praziquantelul: a) se absoarbe bine, indiferent de masă; b) C max peste 1-3 ore; c) 80% se cuplează cu proteinele; d) se distribuie în multe organe şi țesuturi, inclusiv trece BHE, lapte; e) se metabolizează intens în ficat; f) se elimină 99% metaboliți prin urină, $T_{0,5}$ 1-1,5 ore.

ANTIHELMINTICELE UTILIZATE ÎN HELMINTOZELE EXTRAINTESTINALE (TISULARE)

Parametrii	***Caracterizarea antihelminticelor***
1	**2**
Mecanismele de acțiune	**A. Dereglarea funcției sistemului neuro-muscular al nematodelor (filariilor) prin influențarea asupra sistemelor GABA-ergice cu hiperpolarizarea membranei:-** *dietilcarbamazina, ivermectina.* **B. Dereglarea metabolismului calciului trematodelor extraintestinale cu contractura musculaturii şi apoi paralizia ei:** *- praziquantel.* **C. Afectarea gonadelor trematodelor (şistosomelor) cu diminuarea depunerii oulelor: -** *niridazol.* **D. Dereglarea proceselor metabolice ale trematodelor cu diminuarea utilizării glucozei: -** *stibiotartratul de natriu.*
Contraindicațiile şi precauțiile	- graviditate; - lactație; - hipersensibilitate la preparat; - copii sub 6 ani; - afecțiuni cardiovasculare decompensate (dietilcarbamazina,cloxil, stibiotartrat); - afecțiuni hepatice (ivermectina, cloxil, stibiotartrat); - afecțiuni neurologice (ivermectina).

1	2
Reacțiile adverse	- digestive (*greață, vomă, diaree, discomfort în abdomen*); - alergice (*prurit, erupții, chiar anafilaxie)- stibiotartratul*; - neurologice (*cefalee, ameţeli, somnolență, slăbiciune, tremor, ebrietate*) - encefalită, comă – dietilcarbamazina; - hepatice (*hepatomegalie, sindrom algic) - cloxil*; - oftalmice (*derglări ale văzului pînă la orbire) - dietilcarbamazina*; - diverse (*tuse, limfoadenopatie, infiltrat eozinofilic) – dietilcarbamazina* - bronhospam, hipotensiune – ivermectina.
Farmacocinetica	- absorbția: *a) bună – dietilcarbamazina;* *b) variată – ivermectina, cloxil, niridazol, albendazol, bitionol;* *c) slabă – mebendazol.* - se administrează parenteral – *stibiotartratul de natriu, emetina;* - se distribuie în multe organe şi țesuturi; - se metabolizează variat în ficat; - se elimină prin urină (dietilcarbamazina) şi scaun (ivermectina, praziquantel)

PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINETICE ALE ANTIHELMINTICELOR

Preparatul	***Absorbția în tractul digestiv***	***Concentrația plasmatică maximă***	***Metabolismul***	***Eliminarea***	***$T_{0,5}$***
1	2	3	4	5	6
Mebenda-zol	Se absoarbe puțin, în majoritate rămâne în intestin, biodisponibilitatea-10%.		În ficat, până la metaboliți neactivi (partea absorbită).	Preponderent prin fecale. Prin urină în cantități mici (2%) sub formă neschim-bată şi metaboliți decarboxilați.	
Albendazol	Se absoarbe în proporție mică.	0,25-0,30 μg/ml, peste 3 ore după o doză orală de 400 mg.	Se metabolizează cu formarea de sulfoxid de albendazol.	Se elimină preponderent cu urina sub formă de metaboliți.	8 – 9 ore
Pirantel pamoat (embonat)	Se absoarbe puțin în intestin.	0,05-0,13 μg/ml peste 1-3ore.	Mai mult de ju-mătate se elimină cu fecalele sub formă nes-chimbată, mai puțin de 15% cu urina sub formă neschimbată sau metaboliți.		
Piperazina	Se absoarbe repede în tubul digestiv.	Concentrația maximă în sânge peste 2-4ore.		Se elimină prin uri-nă, în cea mai mare parte sub formă neschimbată timp de 2-6ore.Complet se elimină în 24 ore.	

1	2	3	4	5	6
Levamizol	Se absoarbe complet în tubul digestiv.	Concentrația maximă 500 μg/ml peste 2 ore după doza de 150 mg.	Se metabolizează în cea mai mare parte în ficat.	Excreția cu urina şi fecalele complet în 2 zile.	4 ore
Tiabenda-zol	Se absoarbe bine şi repede din intestin.	Concentrația maximă 5 μg/ml peste 1-2 ore.	Se metabolizează aproape în întregime în ficat.	Se elimină 90% cu urina sub formă de metaboliți.	1,2 ore
Befeniu hidroxinaf-toat	Nu se absoarbe practic din tubul digestiv.			Cu urina se elimină mai puțin de 1% din doza administrată oral.	
Niclosami-da	Nu se absoarbe în intestin.	Nu se deter-mină în sânge nici prepara-tul nici meta-boliții.		Se elimină cu fecalele, în urină nu se determină	
Dietilcar-bamazina	Se absoarbe repede şi bine în tubul digestiv.		În majoritate este metabolizată.	Excreția cu urina sub formă neschimbată şi metaboliți.	2-3 ore (10 ore când pH-ul urinei este alcalin).
Ivermectina	Se absoarbe repede în intestin.	50 μg/l peste 4 ore după administrarea a 12 mg.	Este metabolizată parțial.	Se elimină aproape în întregime cu masele fecale.	12 ore pentru pre-parat şi 3 zile pentru metaboliți.
Praziquan-tel	Se absoarbe repe-de din intestin. Biodisponibilitatea 80% la admi-nistrarea orală.	0,2-2 μg/ml peste 1-3 ore după administrarea orală.	Este metabolizat în cea mai mare parte.	Se elimină cu urina 60-80%, cu bila 15-35%.	1,5 ore pentru preparat; 4 - 6 ore pentru metaboliți.
Niridazol	Se absoarbe, aproape în întregime în intestin, dar lent.		Este metabolizat repede, începând cu prima trecere prin ficat.	Se elimină prin bilă şi prin scaun (în care ajunge prin bilă).	
Oxamni-china	Se absoarbe repede după administrarea orală.		În cea mai mare parte se metabo-lizează până la metaboliți neactivi.	Se elimină preponderent cu urina.	2,5 ore

SPECTRUL ŞI MECANISMELE DE ACȚIUNE A ANTIHELMINTICELOR

Preparatul	***Spectrul de acțiune***	***Mecanismul de acțiune***
1	**2**	**3**
Antihelmintice active față de nematode		
Mebendazol	Trichuris trichiuria Ancylostoma duodenale Ascaris lumbricoides Enterobius vermicularis Echinococcus granulosus Taenia saginata (cestode)	Inhibă ireversibil procesul de captare a glucozei, consecutiv scade cantitatea de glicogen, nu se mai formează ATP şi se produce o degenerare microtubulară citotoxică. În consecință – paraziții sunt imobilizați și omorîți.
Albendazol	Enterobius vermicularis Ascaris lumbricoides Trichuris trichiuria Strogyloides stercoralis Necator americanus Ancylostoma duodenale Taenia saginata (cestode) Taenia solium	Intoxicarea paraziților se face pe seama blocării sistemelor enzimatice implicate în captarea glucozei.
Pirantel embonat (pamoat)	Ascaris lumbricoides Enterobius vermicularis Ancylostoma duodenale Necator americanus	Provoacă paralizia spastică a viermilor prin depolarizarea selectivă a plăcii terminale motorii (inhibă colinesteraza).
Pirviniu embonat	Enterobius vermicularis	Interferînd metabolismul glucozei şi procesele de oxidare paralizează şi omoară paraziții.
Piperazina	Ascaris lumbricoides Enterobius vermicularis	Produce hiperpolarizarea membranei celulelor musculare care nu mai răspund la acțiunea stimulantă a acetilcolinei, provocând paralizia flască a viermilor.
Tiabendazol	Ascaris lumbricoides Enterobius vermicularis Strongyloides stercoralis Trichuris trichiuria	Inhibă fumaratreductaza, enzimă indispensabilă pentru producerea de energie la helmenți, de asemenea interferă agregarea microtululară.
Levamizol	Ascaris lumbricoides şi alte nematode	Produce paralizia viermilor probabil ca urmare a inhibării fumaratreductazei.
Befeniu hidroxinaftoat	Ancylostoma duodenale Necator americanus Ascaris lumbricoides Trichuris trichiuria	Acționează ca agonist colinergic, helmenții fiind paralizați după o stimulare inițială şi eliminați din organism.
Antihelminticele active față de cestode		
Niclosamida	Taenia saginata Taenia solium Diphyllobotrium latum Hymenolepis nana	Inhibă fosforilarea oxidativă şi stimulează ATP-aza paraziților sensibili, provocînd moartea acestora. Viermii intoxicați devin vulnerabili la proteazele intestinale, care le distrug repede cuticula.
Mepacrina	Taenia solium Taenia saginata	În trecut era folosită ca antimalaric (posedă acțiune schizontocidă hematică) E mai puțin eficientă în teniaze ca niclosamida.

1	2	3
Antihelminticele active față de filarii şi trematode		
Dietilcarbama-zina	Filariile: Wuchereria bancrofti; Brugia malagi Brugia timori Loa loa Onchocerca volvulus Mansonella streptocerca	Imobilizează microfilariile (aceasta contribuie la eliminarea lor din țesuturi) şi modifică structura superficială a lor făcîndu-le mai sensibile la mecanismele de protecție a organismului-gazdă (posibil le sensibilizează la acțiunea fagocitară a macrofagilor)
Ivermectina	Onchocerca volvulus	Paralizează şi omoară nematodele şi artropodele, acționând prin eliberarea unei cantități excesive de GABA la nivelul nervilor periferici:
Praziquantel	Schistosoma haematobium Schistosoma mansoni Schistosoma japonicum Clonorchis sinesis Paragonimus westermani Fasciolopsis buski Heterophyes heterophyes Metagonimus yokogawai	Creşte permeabilitatea membranei celulare a paraziților pentru calciu, provocând contracția musculaturii apoi paralizia spastică a viermilor. La concentrații mai mari produce lezarea tegumentului paraziților, care pot fi distruşi.
Niridazol	Schistosoma haematobium Schstosoma mansoni Schistosoma japonicum Dracunculus medinensis	Realizează concentrații mari în sângele portal, unde afectează gonadele viermilor şi reduce producerea de ouă; paraziții adulți sunt apoi fagocitați sau suferă un proces de autoliză.
Metrifonat	Schistosoma haematobium	Mecanismul nu este precizat. Acțiunea antihelmintică se manifestă după biotransformare. Metabolismul activ inhibă colinesteraza paraziților, ducând la o paralizie temporară, când ei sunt eliminați din plexul venos al vezicii urinare, nimerind în arteriolele pulmonare se incapsulează şi mor.
Oxamnichina	Schistosoma mansoni	Mecanismul nu este precizat. Probabil acțiunea antihelmintică se datorează legării de ADN cu paralizia paraziților, care se rup din venulele mezenterice şi nimeresc în ficat, unde mulți paraziți mor, iar femelele care supraviețuiesc nu mai depun ouă.
Stibocaptat de sodiu	Schistosoma mansoni Schistosoma haematobium,mai puțin eficace față de – Schistosoma japonicum	Acțiunea toxică se datoreşte inhibării fosfofructokinazei paraziților, enzimă importantă pentru metabolismul anaerob al glucozei.

INDICAȚIILE PENTRU ADMINISTRAREA ANTIHELMINTICELOR CU ELECȚIA PREPARATELOR

Helminții (parazitozele)	***Preparatele de elecție***	***Alternative***
Nematode **Ascaris lumbricoides (ascaridoză)**	Pirantel pamoat sau mebendazol	Piperazină, albendazol sau levamizol
Trichuris trichiura (tricocefaloză)	Mebendazol	Albendazol, tiabendazol
Necator americanus, Ancylostoma duodenale (ancilostomiază)	Pirantel pamoat sau mebendazol	Albendazol sau levamizol
Invazie combinată cu Ascaris, Trichuris şi anchilostome	Mebendazol sau albendazol	Oxantel pamoat în combinare cu pirantel pamoat
Invazie combinată cu Ascaris şi anchilostome	Mebendazol şi pirantel pamoat	Albendazol
Strongyloides stercoralis (strongyloidoză)	Tiabendazol sau ivermectina	Albendazol sau mebendazol
Enterobius vermicularis (enterobioză)	Mebendazol sau pirantel pamoat	Albendazol, pirviniu embonat sau piperazină
Trichinella spiralis (trichineloză)	Mebendazol sau tiaben-dazol, în invazii grave de adăugat glucocorticoizi	Albendazol, în invazii grave – de adăugat glucocorticoizi
Speciile Trichostrongylus	Pirantel pamoat sau mebendazol	Albendazol sau levamizol
Angiostrongylus cantonensis	Levamizol	Albendazol sau mebendazol
Cestode **Taenia saginata (teniază)**	Niclosamidă sau praziquantel	Mebendazol sau Albendazol
Taenia solium (teniază)	Niclosamidă sau praziquantel	
Cisticercoză (stadiul de larvă a Taenia solium)	Albendazol	Praziquantel
Diphyllobotrium latum (botriocefaloză)	Niclosamidă sau praziquantel	
Hymenolepis nana (himenolepidoză)	Praziquantel	Niclosamidă
Hymenolepis diminuta	Niclosamidă sau praziquantel	
Echinococcus granulosus (echinococoză)	Albendazol	Mebendazol
Filarii şi trematode **Wuchereria bancrofti (filariatoză)**	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Brugia malayi (filariatoză) **Eozinofilia tropicală, Loa loa (loaoză)**	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Dracunculus medinensis	Metronidozol	Tiabendazol sau mebendazol
Onchocerca volvulus (oncocercoză)	Ivermectina	Dietilcarbamazina
Capillaria philippinensis (capilarioza intestinală)	Albendazol	Metronidazol sau tiabendazol
Schistosoma hacmatobium (schistosomiază)	Praziquantel	Metrifonat
Schistosoma mansoni (schistosomiază)	Praziquantel	Oxamnichină
Schistosoma japonicum (schistosomiază)	Praziquantel	Nu este
Fasciola hepatica (fascioloză)	Bitionol	Praziquantel sau emetină sau dehidroemetină
Paragonimus westermani	Praziquantel	Bitionol
Fasciolopsis buski (trematoda intestinală mare)	Praziquantel sau niclosamida	Tetracloretilen
Heterophyes heterophyes, **Metagonimus yokogawai (trematodele intestinale mici)**	Praziquantel sau niclosamida	Tetracloretilen

CONTRAINDICAŢIILE ŞI PRECAUŢIILE ÎN ADMINISTRAREA ANTIHELMINTECELOR

Preparatul	*Contraindicaţiile*	*Precauţiile*
1	2	3
Mebendazol	Sarcina, hipersensibilitatea la preparat.	Cu prudenţă se administrează în afecţiuni hepatice grave (se metabolizează lent), la copii de vârstă până la 1 an (pot apărea convulsii).
Albendazol	Hipersensibilitatea la preparat, sarcina, ciroza hepatică.	La copiii până la 2 ani inofensivitatea albendazolului nu a fost studiată.
Pirantel embonat	Nu are contraindicaţii absolute.	Prudenţă în administrare la hepatici (e posibilă o creştere tranzitorie a transaminazelor). La copiii până la 2 ani inofensivitatea pirantelului nu a fost studiată.
Piperazina	Epilepsia, afecţiunile neurologice cronice în antecedente, insuficienţa renală şi hepatică.	În legătură cu faptul că parţial formează un derivat nitrozaminic, femeilor însărcinate se administrează numai în cazuri de inaccesibilitate a tratamentului alternativ. Prudenţă la administrare pacienţilor cu dereglări de nutriţie şi anemie.
Levamizol	Hipersensibilitatea la preparat, agranulocitoza, afecţiunile grave ale ficatului, rinichilor, sarcina, lactaţia.	Cu prudenţă se administrează în afecţiuni hepatice, renale, cerebrovasculare. Nu se permite utilizarea alcoolului în timpul tratamentului.
Tiabendazol	Hipersensibilitatea la preparat, sarcina, afecţiunile hepatice şi renale.	Deoarece provoacă somnolenţă, ameţeli nu se permite administrarea ziua pacienţilor, activitatea profesională a cărora necesită atenţie sporită.
Niclosamida	Contraindicaţii absolute nu are.	Consumul alcoolului este contraindicat timp de 2 zile. În sarcină şi în perioada de alăptare se administrează după indicaţii vitale.
Dietilcarbamazina	Nu are contraindicaţii absolute.	Prudenţă la administrarea preparatului pacienţilor cu hipertensiune şi afecţiuni renale. În caz de suspecţie la malarie, malaria trebuie tratată până la administrarea preparatului.
Ivermectina	Sarcina; meningitele; boala somnului (africană).	Alăptarea copilului se permite nu mai degrabă de o săptămână după administrarea ultimei doze. Inofensivitatea preparatului la copiii până la 5 ani nu a fost studiată.
Praziquantel	Cisticercoza oculară (nimicirea paraziţilor în ochi dăunează ireversibil ochii), sarcina.	Pacienţilor cu afecţiuni hepatice se administrează în doze mai mici. Nu se permite alăptarea copilului în ziua administrării şi în următoarele 3 zile. Diminuează abilităţile de a folosi şi conduce maşini (provoacă somnolenţă, ameţeli).
Niridazol	Afecţiunile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, hipertensiunea portală, epilepsia, sarcina; afecţiunile psihotice.	Medicamentul se administrează numai în condiţii de spitalizare şi trebuie evitat la bătrâni. Utilizarea la hepatici şi persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază impune prudenţă.
Metrifonat	Sarcina.	Nu se permite utilizarea preparatului după contact cu insecticidele sau administrarea preparatelor care pot potenţa inhibarea activităţii colinesterazei. Administrarea miorelaxantelor trebuie evitată pe parcursul a 48 ore după utilizarea metrifonatului.

1	2	3
Oxamnichina	Sarcina; epilepsia (contraindicaţie relativă).	E necesară o supraveghere a pacienţilor pe parcursul a 3 ore după administrare pentru a depista posibilele dereglări din partea SNC. Provoacă somnolenţă, ameţeli, diminuând abilităţile de a folosi şi conduce maşini.
Stibocaptat de sodiu	Afecţiunile cardiace, insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, infecţiile bacteriene, herpes simplex, herpes zoster.	Se acumulează în organism, de aceea se administrează odată în săptămână.
Emetina şi dehidroemetina	Sarcina. Afecţiunile cardiace şi renale, polinevritele în antecedente, vârsta fragedă, la copii – contraindicaţii relative.	Este preferată spitalizarea pacienţilor pentru a putea fi supravegheaţi. Prudenţă la administrarea intravenoasă a preparatelor.

REACŢIILE ADVERSE LA ADMINISTRAREA ANTIHELMINTICELOR

Preparatul	***Reacţiile adverse***
1	**2**
Antihelminticele active faţă de nematode	
Mebendazol	Fiind administrat în doze mici în tratamentul nematodelor, aproape nu provoacă reacţii adverse. Rareori pot apărea greţuri, vomă, diaree, crampe abdominale. Dozele mari ,rareori pot provoca prurit, erupţii cutanate, eozinofilie, febră, neutropenie, dureri musculare, iritaţie gastrică, granulocitopenie, creşterea enzimelor hepatice, glomerulonefrită.
Albendazol	Poate produce ocazional neplăceri epigastrice, diaree, greţuri, cefalee. La tratament îndelungat pot apărea erupţii cutanate, prurit, leucopenie, alopecie, creşterea transaminzelor.
Pirantel embonat (pamoat)	Efectele adverse apar la 4-20% din bolnavi, au un caracter moderat şi trecător. Pot fi tulburări digestive minore, greţuri, diaree, crampe abdominale. Rareori pot apărea ameţeli, cefalee, somnolenţă, insomnie, slăbiciune.
Pirviniu embonat	Se suportă bine. Rareori poate provoca greţuri, vomă, dureri abdominale. Colorează scaunul în roşu.
Piperazina	Ocazional poate provoca greţuri, vomă, diaree. La administrarea dozelor mari rareori pot apărea efecte neurotoxice – somnolenţă, cefalee, ameţeli, convulsii, parestezii. Piperazina este un alergen potenţial. Rareori, peste 2-4 zile de la începutul administrării pot apărea urticărie, febră, spasm bronşic, erupţii eczematoase.
Levamizol	Se suportă bine în dozele obişnuite. Rareori sunt posibile greţuri, vomă, cefalee, hipotensiune.
Tiabendazol	Provoacă frecvent reacţii adverse. Survin deseori anorexie, greţuri, vomă, diaree, cefalee, ameţeli, somnolenţă, cristalurie cu /sau fără hematurie, leucopenie trecătoare. Rareori pot fi erupţii cutanate, tulburări de vedere, halucinaţii, hiperglicemie, colestază, creşterea transaminazelor, afectarea ficatului.
Befeniu hidroxinaftoat	Are gustul foarte amar, provoacă uneori greţuri, vomă, diaree. Rareori pot apărea crampe abdominale, cefalee.
Antihelminticele active faţă de cestode	
Niclosamida	Reacţiile adverse apar rareori, sunt moderate şi trecătoare. La mai puţin de 4% pot apărea tulburări digestive minore – epigastralgii, greţuri, vomă, dureri abdominale. Mai rar pot fi cefalee, urticărie şi alte erupţii cutanate, prurit anal, vertij, cauzate de eliberarea substanţelor antigene din paraziţii omorâţi.
Antihelminticele active faţă de filarii şi trematode.	
Dietilcarbama-zina	Provoacă frecvent reacţii adverse, dar nu grave. Pot fi cefalee, slăbiciune, oboseală, mialgii, artralgii, anorexie, greaţă, leucocitoză. În onocercoză, datorită eliminării endotoxinelor din filariile omorîte pot fi: prurit, edem, limfangită, agravarea leziunilor oculare.

1	2
Ivermectina	La 5-15% din bolnavi pot fi fenomene de hipersensibilitate cauzată de moartea microfilariilor (prurit, erupţii cutanate, conjunctivită, artralgii, mialgii, febră, limfadenită, adenopatii, greţuri, vomă, diaree, hipotensiune ortostatică, tahicardie, cefalee, astenie). La unii bolnavi pot fi reacţii oftalmice: keratită, corioretinită, coroidită. Rareori pot fi: somnolenţă, eozinofilie, creşterea transaminazelor.
Praziquantel	Se suportă bine. Ocazional poate provoca efecte adverse moderate şi trecătoare. Pot fi: cefalee, ameţeli, somnolenţă, greţuri, vomă, dureri abdominale, prurit, erupţii urticariene.
Niridazol	Provoacă deseori reacţii adverse severe: pot fi tulburări digestive (anorexie, greţuri, vomă, diaree, crampe abdominale), ameţeli, mialgii, cefalee, modificări pe ECG (aplatizarea, inversia undei T), parestezii, agitaţie, confuzie, halucinaţii, convulsii.
Metrifonat	Se suportă bine. Dozele mari pot cauza oboseală, ameţeli, greţuri, vomă, diaree, dureri abdominale.
Oxamnichina	Aproximativ la o treime din pacienţi, peste 3 ore după administarare pot apărea simptome moderate ce se menţin cîteva ore. Mai frecvent pot apărea: ameţeli, cefalee, somnolenţă. Au fost de asemenea înregistrate greţuri, vomă, diaree, prurit, urticarie.
Stibocaptat de sodiu	Are toxicitate relativ mare. Imediat după injectarea preparatului pot apărea accese de tuse, febră, artralgii, erupţii cutanate, crampe abdominale. Ocazional se produc leziuni renale, hepatice, cardiace.
Bitionol	Reacţiile adverse apar la 40% din pacienţi, dar sunt minore şi tranzitorii, însă uneori gravitatea lor impune oprirea tratamentului. Mai frecvente sunt diareea şi crampele abdominale, ele diminuează şi dispar peste câteva zile de tratament. Mai pot fi anorexie, greţuri, vomă, ameţeli, cefalee, urticarie şi alte erupţii cutanate.
Dehidroemetina şi emetina	Frecvenţa şi gravitatea efectelor adverse creşte odată cu creşterea duratei tratamentului. Mai frecvent apar slăbiciune în muşchi, dureri şi hipersensibilitate în locul injectării, diaree, cardiotoxicitatea se poate manifestă prin tahicardie, aritmii, dureri precordiale, insuficienţă cardiacă congestivă.

INTERACŢIUNILE MEDICAMENTOASE ALE UNOR ANTIHELMINTICE

Preparatele care interacţionează	***Consecinţele interacţiunii***
Mebendazol în asociere cu:	
- cimetidina	potenţarea efectului mebendazolului (creşte concentraţia preparatului în plasmă).
- carbamazepina	diminuează concentraţia mebendazolului în plasmă.
- insulina	se micşorează necesitatea în insulină.
Albendazol în asociere cu:	
- glucocorticoizii	creşte concentraţia albendazolului în plasmă.
Pirantel cu piperazina	nu se asociază.
Piperazina cu fenotiazinele	nu se asociază.
Levamizol în asociere cu:	
- mebendazolul, preparatele lipofile	creşte toxicitatea.
- derivaţii pirazolonici	creşte acţiunea depresivă asupra hematopoezei.
Ivermectina în asociere cu:	
- barbituricele, benzodiazepinele, acidul valproic	ivermectina creşte activitatea GABA-ergică şi nu se recomandă asocierea cu alte preparate cu efecte asemănătoare.
Praziquantel în asociere cu:	
- dexametazona	concentraţia praziquantelului în plasmă se micşorează cu 50%.
- fenitoina, carbamazepina	diminuează biodisponibilitatea praziquantelului.
- cimetidina	creşte biodisponibilitatea praziquantelului.
Niridazol cu izoniazida	nu se asociază.

PREPARATELE ANTINEOPLAZICE (ANTITUMORALE)

Chimioterapicele anticanceroase, cunoscute şi sub denumirea de agenţi oncostatici, medicamente antineoplazice, medicamente antitumorale, citotoxice, citostatice sunt substanţe capabile să amelioreze starea clinică, să micşoreze volumul tumorii, să prelungească durata de supravieţuire şi uneori să producă vindecarea bolnavilor cu afecţiuni canceroase.

CLASIFICAREA

I. după apartenenţa de grupă	
Grupele	***Preparatele***
1. Alchilante	
a) B-cloretilaminele (Azotiperitele)	- Clormetină - Melfalan (+) - Manomustină - Ciclofosfamidă (+) - Dopan - Estramustină - Uramustină - Ifosfamidă - Prednimustină - Clorambucil (+) - Tiofosfamida
b) derivaţii de etilenimine – Etileniminele (Aziridinele)	- Tiotepa (+) - Altretamină - Triazicon - Tretamina
c) derivaţii acidului metansulfonic (Sulfonoxizii)	- Busulfan (+) - Citostop - Piposulfan - Manutol mileran
d) derivaţii de nitrozouree (Nitrozureele)	- Carmustină - Lomustină (+) - Semustină - Fotemustină - Nimustină - Bofumustină - Streptozocină
e) derivaţii de triazenă (Triazenele)	- Dacarbazină
f) derivaţi ai metilhidrazinei	- Procarbazină
g) compuşii metalici	- Cisplatină (+) - Iproplatină - Carboplatină (+) - Tetraplatină
h) diverse substanţe	- Amsacrină - Mitoxantronă
2. Antimetaboliţii	
a) antimetaboliţii acidului folic	- Metotrexat
b) antagoniştii (analogii) purinelor	- Mercaptopurină - Azatioprină - Tioguanină - Fludarabină - Cladribină - Pentostatină
c) antagoniştii (analogii) pirimidinelor	- Fluoruracil - - Citarabină - - Tegafur - Azacitidină
d) hidroxiureele	- Hidrocarbamidă
3. Alte substanţe de sinteză:	- Uretan - Hidroxicarbamidă - Mitotan
II. Antibioticele anticanceroase	
a) actinomicinele	- Dactinomicină (+)
b) antraciclinele	- Doxorubicină (+) - Zorubicină - Daunorubicină - Idarubicină - Esorubicină - Epirubicină - Pirarubicină
c) bleomicinele (+)	- Bleomicină
d) mitomicinele	- Mitomicină (+)
III. Alcaloizii vegetali	
a) alcaloizii din Vinca	- Vinblastină (+) - Vinorelbină - Vindesină - Vinzolidină - Vincristină (+)
b) derivaţii de podofilotoxină (epipodofilotoxinele)	- Etopozidă - Tenipozidă
c) taxoidele (alcaloizii din Taxus)	- Paclitaxel - Docetaxel

IV. Enzimele	- Asparaginază		
V. Hormonii şi substanţele antihormonale			
a) glucocorticoizii	- Hidrocortizon	- Prednisolon	- Dexametazonă etc.
b) androgenii	- Metiltestosteron - Testosteron fenilpronionat - Drostandon	- Testosteron - Fluoximesteron	
c) estrogenii	- Dietilstilbestrol - Estramustină	- Etinilestradiol - Stilbostat	- Clorotrianisen - Fosfestrol
d) progestativele	- Megestrol - Hidroxiprogesteron - Medroxiprogesteron	- Medroxiprogesteron depo - Gestonoron caproat	
e) antiestrogenii	- Raloxifen - Toremifen	- Clomifen	- Tamoxifen
f) antiandrogenii	- Flutamidă - Finasteridă	- Bicalutamidă - Ciproteron	- Nilutamidă
g) anticorticosteroizii	- Aminoglutetimidă	- Metirapon	- Mitotan
h) substanţele ce diminuează metastazele:	- Modipamol		
i) antiprogestativele	- Mifepristonă		
l) analogii agonişti ai gonadorelinei	- Leuprolină - Buserelină	- Gozerelină - Triptorelină	- Nafarelină
VI. Ciclosporina			
VII. Preparatele antivirale cu acţiune anticanceroasă şi imunomodulatoare	- Interferon alfa - Interferon alfa-2a	- Interferon alfa-2b - Interferon alfa-n-1	- Interferon beta - Interferon gama

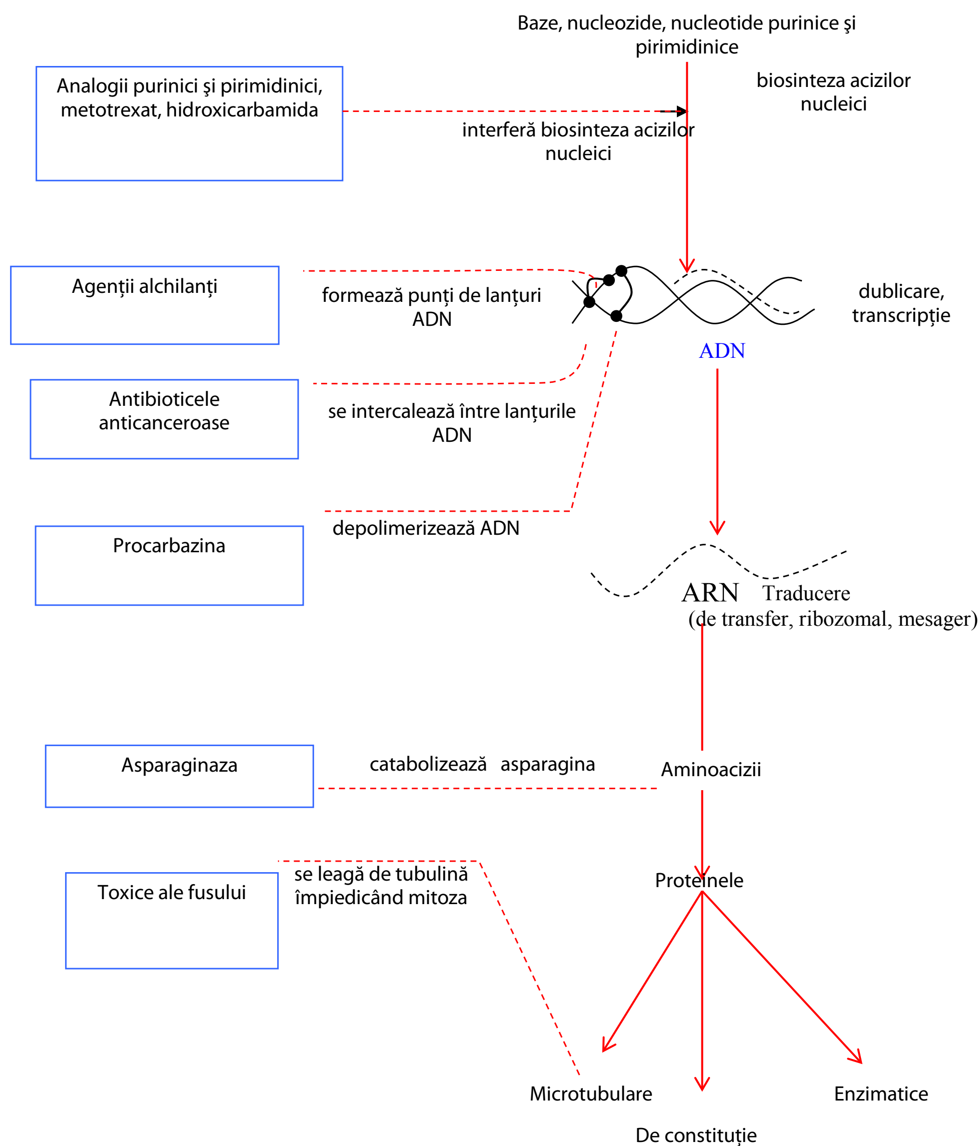
CICLUL CELULAR ŞI RAPORTAREA LA EL A PREPARATELOR ANTITUMORALE

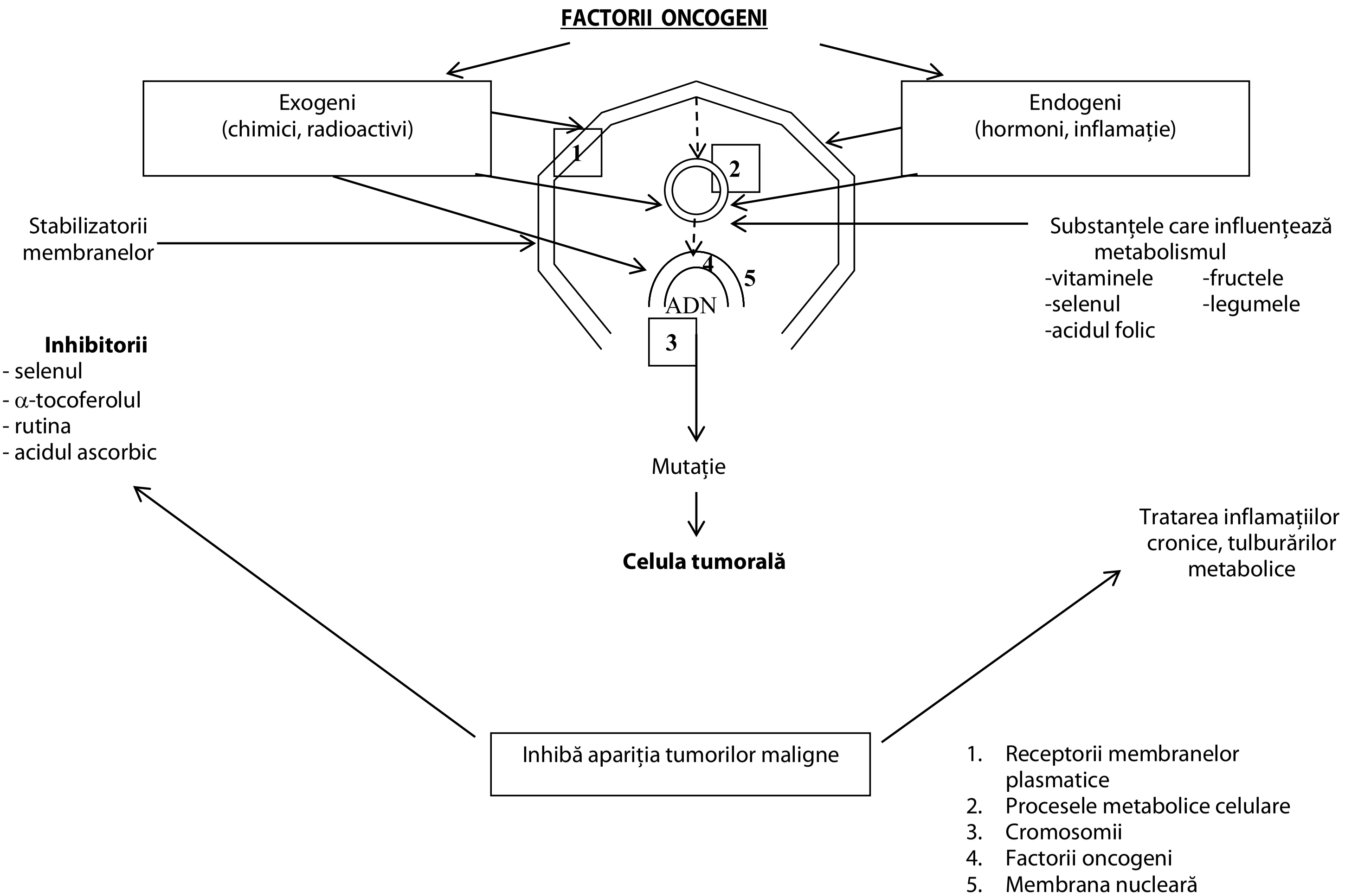
Fazele	*Durata*	*Caraterizarea*
G_1	40% (8-10 ore, dar poate varia)	Se produce sinteza componenţilor celulari (enzimelor etc.) necesari pentru sinteza ADN
S	39% (6-7 ore)	Sinteza ADN (replicarea genomului ADN)
G_2	19% (3-5 ore)	Sinteza componenţilor celulari necesari pentru mitoză
M	2% (30-40 sec.)	Faza de mitoză (diferenţiere)
G_0	Lungă, Uneori ani	Celulele ce nu se divid, care se află într-un raport constant fix cu G_1

PREPARATELE ANTITUMORALE

Ciclospecifice (CS)		*Preparate antitumorale ciclonespecifice (CNS)*	
1.	Antimetaboliţii (mercaptopurină, fluoruracil, metotrexat, tioguanină, citarabină, azacitidină)	1	Alchilantele (ciclofosfamidă, mecloretamină, melfalan, tiotepa, busulfan)
		2	Antibioticele (actinomicină, doxorubicină, mitomicină etc.)
2	Antibioticele peptidice, bleomicina	3	Cisplatina
		4	Preparatele nitrozoureei (semustină, lomustină, carmustină)
3	Alcaloizii podofilinei (etopozidă, tenipozidă)	5	Agenţii hormonali (fosfestrol, buserelină, flutamidă, tamoxifen etc.)
		6	Asparaginaza
4	Alcaloizii vegetali (vincristină, vinblastină, paclitaxel)	7	Preparatele imunotrope (interferon alfa-2a, alfa-2b)
		8	Radioizotopii (I_{-131}, Au_{-198}, P_{-32})

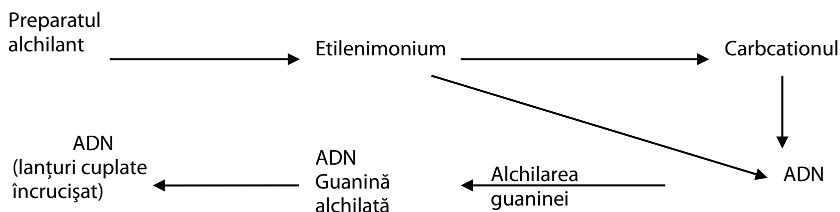
MECANISMUL DE ACŢIUNE AL PRINCIPALELOR CITOTOXICE ANTICANCEROASE
(schematic după V. Stroescu)




FACTORII ONCOGENI
Exogeni
(chimici, radioactivi)
Endogeni
(hormoni, inflamație)
1
2
Stabilizatorii
membranelor
Substanțele care influențează
metabolismul
-vitaminele
-fructele
-selenul
-legumele
-acidul folic
4
5
ADN
3
Inhibitorii
- selenul
- α-tocoferolul
- rutina
- acidul ascorbic
Mutație
Celula tumorală
Tratarea inflamațiilor
cronice, tulburărilor
metabolice
Inhibă apariția tumorilor maligne
1. Receptorii membranelor
plasmatice
2. Procesele metabolice celulare
3. Cromosomii
4. Factorii oncogeni
5. Membrana nucleară

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL PREPARATELOR ALCHILANTE

Constă în alchilarea ADN nuclear cu moartea celulei prin acțiunea grupelor alchilante asupra diferitor componente intracelulare. Aceste remedii pot interacționa şi cu alte grupe chimice active ca sulfhidrice, amidice, hidroxilice, carboxilice, fosfate. Mecanismul principal constă în ciclizarea intramoleculară a substanței cu formarea ionului etilenimonium care direct sau prin intermediul carbcationului rezultat trece grupa alchilică pe componenții intracelulari.



În molecula ADN guanina din poziția a 7-a este sediul cel mai frecvent de alchilare. În afară de guanina (7) mai rar se pot alchila adenina N1 şi N3, citozina N3, guanina N6, precum şi atomii de P şi proteinele cuplate cu ADN. Astfel de interacțiuni au loc atît pe un lanț, cît şi pe ambele lanțuri de ADN, prin cuplare încrucişată, deoarece preparatele alchilante au 2 grupe reactive. Alchilarea guaninei poate duce la codarea incorectă prin cuplarea necorespunzătoare a bazei cu timina sau la depurinizarea necorespunzătoare prin înlăturarea guaninei. Ultimul fapt poate duce la ruperea lanțului de ADN. Cuplarea încrucişată cu ADN, posibil, are o importanță mai mare în acțiunea citotoxică a alchilantelor, iar celulele aflate în faza de replicare sunt mai sensibile. În aşa fel, necătând la faptul că preparatele acestei grupe nu au o acțiune specifică asupra ciclului celular, totuşi celulele aflate în faza tardivă G_1 şi S sunt mai sensibile, iar în G_2 – nu reacționează în dezavantaj, însă constituie influențele asupra celulelor normale, provocînd mielosupresia şi afectarea mucoaselor.

Preparatele	***Mecanismul de acțiune***
1	**2**
I. Analogii purinici **1. Mercapto-purina**	În organism se transformă sub influența hipoxantin guaninfosforiboziltransferazei în tioinozin-monofosfat, analog al inozinmonofosfatului fiziologic, un nucleozid atipic care inhibă amidotransferaza cu împiedicarea formării adeninguanin nucleotizilor. De asemenea, prin blocarea transformării fosforibozilpirofosfatului în fosforibozilamină, se oprimă o etapă mai timpurie de sinteză de novo a purinelor. Consecutiv este împiedicată sinteza a ADN şi ARN. În organism 6-mercaptopurina se poate transforma în acidul tioguaninic şi 6-metilmercapto-ribonucleotidă ce pot exercita efect toxic asupra celulei.
2. Azatioprina	Este un prodrog al mercaptopurinei care în organism se metabolizează sub acțiunea tioglicozidazei în mercaptopurină şi derivat imidazolic.
3. Tioguanina	În organism se transformă în 6-tioguaninmonofosfat cu inhibarea transformării guanozinmonofosfatului în guanozintrifosfat, precum şi a inozinmonofosfatului în acid xantilic. De asemenea, se poate bloca şi trecerea fosforibozilpirofosfatului în fosforibozilamină. Nucleotidul tioguaninei se poate incorpora în acizii nucleici cu modificarea proprietăților lor.
4. Fludarabina	Analog al vidarabinei care rapid se supune în vitro defosforilării până la 2-fluororaburofuranoziladenină. Acesta din urmă intracelular se fosforilează sub influența dezoxicitidinkinazei până la trifosfat. Metabolitul format influențează sinteza ADN prin inhibiția ADN-polimerazei şi ribonucleotidreductazei.
5. Cladribina	Datorită rezistenței la adenozindezaminază atinge concentrații înalte în celule unde se supune fosforilării de dezoxicitidinkinază. Metabolitul se interpune în ADN provocând ruperea lanțurilor acestuia şi pierderea ADN.

1	2
6. Pentostatina	Este analog al unei forme de tranziție a adenozinei. Se fixează stabil de adenozin dezaminază cu interferarea reacțiilor de metilare, împiedicarea sintezei ADN. Nucleozidtrifosfatul pentostatinei se poate incorpora în ADN cu ruperea lanțului.
II. Antimeta-boliții acidului folic **1. Metotrexat**	Este un analog al ac.folic care sub forma inițială sau de derivați poliglutamați, ce se formează în celulă, interacționează strâns cu centrele active ale dihidrofolat reductazei, dereglând sinteza ac.folic (tetrafolic din dihidrofolic). Respectiv derivatul formei active a vitaminei oprimă sinteza nucleotidelor purinice şi pirimidinice, iar ulterior a ADN, ARN şi proteinelor. Alt mecanism de acțiune: blocarea transformării dezoxiuridilatului în timidat, cauzat de transferul grupei metil. Datorită prezenței mai îndelungate în celule, derivații poliglutamați au un efect mai durabil.
III. Antagoniştii pirimidinelor **1. Fluoruracil**	În celule e transformat în fluordezoxiuridinmonofosfat un nucleotid fraudulos care: a) inhibă ireversibil timidilat sintetaza împiedicând trecerea dezoxiuridin monofosfatului în dezoxitimidinmonofosfat, iar acesta blochează sinteza ADN; b) se încadrează în structura ARN şi dereglează transcripţia. Acţionează asupra fazelor G_1, G_2, S prin blocarea sintezei acizilor nucleici şi proteinelor.
2. Azacitidina	Se fosforilează până la mononucleotidă sub influenţa uridincitidinkinazei. Metabolitul format inhibă orotidilat decarboxilaza cu reducerea producerii de baze pirimidinice. Metabolizarea ulterioară duce la incorporarea azacitidinei în ADN şi ARN cu inhibarea sintezei acestora şi a proteinelor.
3. Citarabina	Un antimetabolit cu acțiune specifică în faza S a ciclului celular, care sub acțiunea dezoxicitidinkinazei se transformă în arabinocitozinnucleotizi monofosfați, apoi în trifosfați ce inhibă competitiv ARN polimeraza cu blocarea sintezei ADN. De asemenea, arabinocitozintrifosfatul inhibă ribonucleoziddifosfatreductaza cu diminuarea transformării citidindifosfatului în dezoxicitidinfosfat şi sintezei ADN.
IV. Hidroxiureele **1. Hidroxicar-bamida**	Inhibă ribonucleozid difosfat reductaza astfel blocând trecerea ribo- în dezoxiribonucleotizi şi formarea ADN.
2. Ciclofosfamida	Nu exercită efect direct ci trebuie să fie activată de enzimele cromozomiale în formă citotoxică. Oxidazele microzomiale hepatice cu participarea citocromului P-450 transformă ciclofosfamida în 4-hidroxiciclofosfamidă şi aldofosfamidă. Aceşti metaboliți activi se afla în echilibru şi sunt transportați de sânge în țesuturile canceroase şi hormonale, unde are loc scindarea pe 2 căi. Prin cea neenzimatică se formează 2 forme citotoxice – fosforamida (ipritul azotat) şi acroleina. Aldofosfamida sub acțiunea aldehidoxidazei se transformă în carboxifosfamidă (metabolit neactiv). Ficatul, posibil că nu e afectat de 4-hidroxiciclofosfamidă datorită scindării enzimatice a acesteia în 4-cetociclofosfamidă
3. Carmustina **4. Lomustina** **5. Semustina**	Pentru ele e necesară biotransformarea prin căile neenzimatice în metaboliți cu activitate alchilantă sau carbamoilică. Aceştea, posibil, sunt responsabili de cuplarea încrucişată a ADN prin alchilare.
6. Procarbazina	Inhibă sinteza ADN, ARN şi proteinelor, prelungesc interfaza şi erup cromozomii. Se metabolizează sub influenţa enzimelor microzomiale prin formarea azoprocarbazinei şi H_2O_2 care sunt responsabile de scindarea lanţurilor de ADN. Un alt metabolit citotoxic inhibă MAO, de aceea e periculoasă folosirea cu alţi inhibitori MAO datorită creşterii efectelor adverse.
7. Dacarbazina	Este o substanță sintetică care după N-demetilare oxidativă în ficat sub influența enzimelor microzomiale se transformă în monometilat cu proprietăți alchilante. Aceastea spontan se scindează în 5-aminoimidozol-4-carboxamida (se elimină prin urină) şi diazometan cu degajarea ionului metilcarbonic cu acțiue citotoxică.

1	2
8. Cisplatina	Se consideră ca compuşii platinei, acţionează ca şi alţi agenţi alchilanţi. Inhibă bosinteza ADN şi fixează ADN prin intermediul unor legături încrucişate intercatenare. Predomină cuplarea cu N-7 guanina, însă legături covalente se formează şi cu adenozina, citozina. Complexul platinei, posibil este un sinergist al altor remedii antitumorale. Provoacă moartea celulelor în toate stadiile ciclului celular.
9 Amsacrina	Acţiunea citotoxică se bazează pe intercalarea între perechile de bază ale ADN, distorsionarea şi ruperea lanţurilor de ADN, împiedicarea acţiunii topoizomerazei II.
Mitoxantrona	Se leagă de ADN, cu ruperea lanţurilor şi inhibărea sintezei acizilor nucleici.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL ANTIBIOTICELOR ANTITUMORALE

Mitomicinele **Mitomicina**	Prin reducere metabolică enzimatică se transformă într-un remediu CCNS-alchilant care se fixează în lanţurile ADN şi împiedică sinteza acestuia. Efectul citostatic e mai evident în fazele G_0 şi S. Mai sensibile sunt celulele hipoxice ale tumorilor solide în care mai intens au loc reacţiile de reducere decât în celulele normale tumorale mai oxigenate.
Antraciclinele	- se cuplează cu o afinitate înaltă cu ADN prin intercalarea în structura lui cu blocarea ulterioară a sintezei ARN şi ADN. Datorită acţiunii asupra topoizomerazei II se rup legăturile interacatenare ale ADN; - interacţionează nemijlocit cu membranele celulare, modificând astfel transportul ionilor şi mobilitatea membranelor; - generează formarea de radicali liberi şi radicali ai oxigenului (peroxid de hidrogen şi hidroxil) prin intermediul proceselor enzimatice de reducere (citocrom P-450 reductaza). Aceşti radicali sunt foarte agresivi pentru celule inclusiv cele tumorale. Se presupune că acest efect stă la baza cardiotoxicităţii preparatelor.
Actinomicinele	Se cuplează intens cu ADN dublu helicoidal, prin intercalarea între bazele guanină-citozină. Preparatul blochează toate formele de sinteză a ARN ADN dependente. Cel mai sensibil e procesul de sinteză a ARN-ribozomal. Redublicarea ADN se reduce mai puţin, dar suficient pentru a bloca sinteza de proteine în celule. Sensibilitatea la dactinomicină depinde de capacitatea celulelor de a fixa şi de a reţine antibioticul.
Bleomicina	Acţiunea este datorată cuplării de ADN prin legarea bleomicinei cu Cu şi Fe. Ca rezultat are loc desfacerea lanţurilor de ADN cu formarea ulterioară de radicali liberi şi inhibiţia sintezei acestuia. Fragmentarea ADN-lui e datorată oxidării complexului ADN – bleomicină-Fe (II). Cuprul contribuie la apariţia aberaţiilor cromozomiale. Datorită acestui efect ce se aseamănă cu razele X preparatul a fost denumit "agent radioactiv". În plus se inhibă incorporarea timidinei în ADN. Bleomicina provoacă acumularea unui număr mare de celule, dintre care unele lezate (în faza G_2). Acest efect, posibil, e dozodependent. Din această cauză administrarea cronică de doze mici sau perfuziile prelungite se consideră mai eficiente. Odată cu citototoxicitatea se realizează şi o sincronizare a celulelor canceroase. Preparatul are o sensibilitate relativă faţă de celulele tumorale scuamoase, din plămân, piele, datorită, posibil, a capacităţii reduse a acestor ţesuturi de a inactiva bleomicina.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ALCALOIZILOR VEGETALI

Epipodofilotoxinele (etopozida, tenipozida)	Se explică prin ruperea lanțurilor de ADN, posibil prin inhibarea topoizomerazei II. Astfel, se blochează intrarea celulelor tumorale în mitoză (în profază). Blochează ciclul celular în fazele S-G_2, iar la doze mari şi în G_2. Tenipozida preîntâmpină încorporarea timidinei în faza S, inhibă respirația mitocondrială şi diviziunea celulelor în faza M.
Alcaloizii din Vinca	Efectul citotoxic se realizează prin depolimerizarea microtubulilor printr-o legătură specifică cu o proteină microtubulară încă din faza S, iar urmările acestei interacțiuni se manifestă când celula ajunge în faza M. Ca rezultat - mitoza se opreşte în metafază, când fibra mitotică de multiplicare se dizolvă şi se dereglează segregarea cromozomilor. S-a constatat, că posibil, preparatele influențează metabolismul unor aminoacizi deoarece efectul lor e antagonizat de triptofan şi acidul glutamic. Se mai consideră că alcaloizii din Vinca diminuează asigurarea cu energie a celulelor în faza mitotică

FARMACOCINETICA PREPARATELOR ALCHILANTE

Azotiperitele **Ciclofosfamida**	E un compus relativ stabil în soluție apoasă, este activat în organism prin metabolizare, ceea ce conferă oarecare selectivitate citotoxicității. Se absoarbe bine din intestin şi are o biodisponibilitate medie de 74% după administrarea orală. Ajunsă în ficat, se transformă sub influența sistemului citocrom P450, în 4-hidroxi-ciclofosfamidă-metabolit în echilibru cu tautomerul aciclic corespunzător-aldofosfamida. Biotransformarea hepatică continuă, rezultând metaboliți practic inactivi ceea ce explică lipsa toxicității pentru organ. O parte din aldofosfamida care ajunge prin circulație la diferite țesuturi se desface la nivelul celulelor sensibile în fosforamidă şi acroleină – metaboliți activi şi toxici. Timpul de înjumătățire medie al ciclofosfamidei în plasmă e de 4-7 ore.
Clorambucil	E mai puțin reactiv, ceea ce-l face mai avantajos la administrare pe cale orală în condiții cronice. Este metabolizat practic totalmente, timpul de înjumătățire plasmatic e de circa 90 minute.

FARMACOCINETICA ANTIMETABOLIȚILOR

Metotrexat **Mercaptopurina**	Se livrează pentru administrarea parenterală. Se excretă pe cale renală în stare neschimbată. O parte din preparat se reține în organism un timp foarte îndelungat (luni de zile). Mercaptopurina se supune în ficat transformărilor chimice şi în urină se decelează metaboliții ei.

FARMACOCINETICA ALCALOIZILOR DIN VINCA

- **Vinblastina** - **Vincristina** - **Vinorelbina**	Soluțiile se prepară prin dizolvarea în ser fiziologic sau în apă distilată. Din cauza efectului iritant pentru mucoase se administrează strict i/v, imediat după preparare, prin bolus sau perfuzie rapidă. După administrarea i/v, rapid se distribuie în țesuturi, formând legături reversibile cu proteinele tisulare. Nu penetrează bariera hematoencefalică. Se meatabolizează în ficat. Se elimină preponderent prin bilă şi apoi prin scaun. Pentru vinblastină timpul de înjumătățire e de 25 ore, iar pentru vincristină e de la 16 la 155 ore.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE A PREPARATELOR ANTITUMORALE
Agenții alchilanți

Preparatele	***Indicațiile***		***Regimul de dozare***
	principale	***secundare***	
1	**2**	**3**	**4**
A.Azotiperitele Clormetina	- boala Hodgkin; - limfoame nehodgkiniene.	- este substituită de alți alchilanți mai avantajoşi.	Se indică câte 0,4 mg/kg, odată la 3-4 săptămâni sau 0,1mg/kg odată pe săptămână, când se administrează asociată în schema MOPP, câte 6 mg/m^2 în zilele 1 şi 8 ale curei. Preparatul se dizolvă bine (ex tempore) şi se introduce i/v rapid în tubul unei perfuzii.
Ciclofosfamida	- boala Hodgkin; - limfoame nehodgkiniene; - mielomul multiplu; - cancerul de sân; - cancerul ovarian.	- cancerul pulmonar; - cancerul de col uterin; - sarcomul Ewing; - neuroblastomul; - rabdomiosarcomul; - sarcoamele de țesuturi moi; - leucemia acută limfoblastică la copii; - leucemia acută mieloidă; - leucemia limfocitară cronică.	Ca medicament unic se introduce i/v 1g/m^2 într-o singură doză. Pe cale orală se recomandă 3,5-5mg/kg/zi timp de 10 zile, după care se determină doza de întreținere. La asocierea cu metotrexatul şi fluoruracilul, ciclofosfamida se ingerează per os câte 100mg/m^2 pe zi 14 zile în fiecare lună. La asociere cu doxorubicina câte 200mg/m^2/zi timp de 4 zile la fiecare 3-4 săptămîni. În cazul utilizării concomitente cu vincristină şi prednisolon, ciclofosfamidă se indică câte 400mg/m^2/zi timp de 5 zile la fiecare 4 săptămîni.
Ifosfamida		- cancerul pulmonar; - cancerul ovarian; - cancerul de col uterin; - cancerul de sân; - cancerul testicular; - sarcoamele de țesuturi moi; - sarcomul Ewing; - rabdomiosarcamul embrionar.	Doza pentru o cură constituie 8-10g/m^2, 2-2,4g/m^2 , administrată practic odată în zi timp de 5 zile. Se recomandă 4 cure la intervalul de 2-4 săptămîni. Se poate administra şi i/v prin doze introduse timp de 30 minute pe parcursul a 3-5 zile. Doza la o cură - 250-300mg/kg. În caz de infuzii permanente (24ore) doza constituie 125-200mg/kg, la un interval de 3-4 săptămîni. Dacă prefuziile se fac timp de 5 zile doza se reduce la 80mg/kg la un interval de 3-4 săptămâni. Pentru perfuziile scurte (30min) doza se dizolvă în 500ml ser fiziologic sau 5% dextroză, iar pentru perfuziile permanente (24 ore) – în 3 l soluție 5% glucoză sau clorură de sodiu.
Melfalan	- mielomul multiplu; - cancerul ovarian; - cancerul de sân.		Doza inițială per os - 0,25 mg/kg/zi 4 zile la fiecare 4-6 săptămâni, apoi doza de întreținere de 2-4mg/zi

1	2	3	4
Clorambucil	- leucemia limfocitară cronică; - macroglobulinemia primară; - boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - limfoamele nodulare; - mielomul multiplu.		Dozele recomandate sunt de 0,1-0,2 mg/kg/zi odată pe zi, iar dozele de întreţinere – 2mg/zi.
B. Etileniminele Tiotepa	- cancerul ovarian; - cancerul de vezică; - cancerul de sân; - boala Hodjkin.		Se administrează i/v câte 0,2mg/kg/zi timp de 5 zile. Poate substitui clormetina în schema MOPP în doze de 12mg/m^2 în I şi a VIII zi. Se poate injecta intracavitar (în pleură, pericard, peritoneu) 10-30mg odată.
Atretamina		- cancerul ovarian; - cancerul cervical; - cancerul de sân; - cancerul pulmonar; - limfoamele; - formele rezistente la alţi agenţi alchilanţi.	Oral, câte 4-12mg/kg/zi timp de 2-3 săptămâni.
C. Sulfonoxizii Busulfan	- leucemia granulocitară cronică.	- policitemia vera.	Oral, câte 4mg/zi sub controlul săptămânal al leucogramei (numărul leucocitelor scade după 2-3 săptămâni). Pentru o cură - 150-200mg. Medicaţia se întrerupe când acestea ajung la 10 000. Întreţinerea efectului se face administrând intermitent 2-4 mg/zi, ca leucocitele să fie între 10 000 -20 000.
D. Triazenele Dacarbazina	- melanomul malign; - boala Hodgkin; - sarcoamele ţesuturilor moi.	- neuroblastomul; - tumorile pancreatice insulare.	Perfuzie i/v 200-250mg/m^2 zilnic timp de 5 zile la interval de 3 săptămîni. În melanom se poate asocia cu tamoxifenul, iar în boala Hodgkin cu doxorubicina, bleomicina şi vinblastina în doze de 375mg/m^2 în I şi XIV zi a curei.
E. Nitrozo-ureele Carmustina	- tumorile cerebrale primitive sau secundare	- boala Hodjkin; - limfoamele nehodjkiniene; - mielomul multiplu; - melanomul malign; - cancerul gastric; - cancerul colo-rectal; - hepatomul.	Dozele recomandate - 150-200mg/m^2 administrate i/v prin perfuzie timp de 60 minute. Se pot repeta la 5-8 săptămâni.

1	2	3	4
Lomustina	- tumorile cerebrale primitive	- boala Hodjkin; - limfoamele nehodjkiniene; - cancerul pulmonar cu celule mici.	Se indică oral câte 150 mg/m^2 în doze unice la intervale de 6 săptămîni. În asociere cu alte chimioterapice se recomandă 70 – 100mg/m^2.
Semustina	- vezi lomustina	- // -	Doze de 150-200 mg/m^2 la intervale de 5-8 săptămîni, oral, într-o priză
Fotemustina	- melanomul malign deseminat, inclusiv în caz de metastaze cerebrale.	Spectru antitumoral larg în condiții experimentale.	Perfuzie i/v a câte 100 mg/m^2 fiecare săptămână, 3 administrări la doza de atac. După 4-5 săptămâni se continuă cu câte o doză la intervale de 3 săptămîni.
Streptozoto-cina	- adenocarcinomul metastatic al pancreasului insular; - alte tumori carcinoide metastatice; - boala Hodgkin.		I/v în doze de 50mg/m^2, 5 zile consecutiv la intervale de 6 săptămâni până la obținerea efectului terapeutic sau apariția fenomenelor toxice semnificative.
F. Diverse Cisplastina	- cancerul testicular; - cancerul ovarian; - cancerul de vezică; - cancerul capului şi gâtului.	- cancerul pulmonar; - cancerul tiroidian; - cancerul de col uterin; - cancerul endometrial; - neuroblastomul; - osteosarcomul.	Perfuzie intravenoasă lentă (1-6 ore) câte 60-120 mg/m^2 la fiecare 3-4 săptămâni. Se poate asocia cu bleomicina şi vinblastina în cancerul testicular, iar cu doxorubicina în cancerul de ovar, dozele fiind mai mici.
Procarbazina	- boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene.	- tumorile sinusului; - cancerul pulmonar cu celule mici; - tumorile cerebrale.	În caz de monoterapie se indică în doze de 2mg/kg/zi oral. În asocieri se recomandă 100mg/m^2/zi, timp de 14 zile.
Amsacrina	- leucemia acută mieloidă rezistentă la citarabină şi daunorubicină; - cancerele ovariene avansate; - limfoamele.		În leucemie doza constituie 90mg/m^2/zi, timp de 5 zile.
Mitoxantrona	- leucemia acută mieloidă; - limfoamele nehodgkiniene; - cancerul de sân.		Dozele recomandate sunt de 10-12 mg/m^2 la fiecare 3-4 săptămâni i/v.

ANTIBIOTICELE ANTITUMORALE

Preparatele	***Indicațiile***	***Dozarea şi modul de administrare***
1	**2**	**3**
Dactinomicina	- coriocarcinomul metastatic (se preferă asocierea cu metotrexatul şi ciclofosfamida); - cancerul testicular metastatic; - rabdomiosarcomul; - sarcoamele osteogene; - tumora Wilms (şi alte sarcoame în asociații cu vincristina şi ciclofosfamida); - în transplantare de rinichi (ca imunodepresiv).	I/v în doza de 0,5 mg/zi la adulți şi/sau 15mg/kg/zi la copii 5 zile consecutiv (cel mult). Se recomandă ca doza zilnică să nu depăşească 15mg/kg sau 0,4-0,6mg/m2 atât la adulți, cât şi la copil. Tratamentul poate fi reluat peste 3 săptămâni dacă nu sunt semne toxice.
Doxorubicina	- cancerul de sân; - cancerul de endometru; - cancerul ovarian şi testicular; - cancerul tiroidian; - cancerul pulmonar; - cancerul gastric, sarcoamele de părți moi; - osteosarcomul; - rabdomiosarcomul; - sarcomul Ewing; - boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - leucemiile acute; - mielomul multiplu; - cancerul ficatului, esofagului, pancreasului, căilor biliare; - cancerele genitourinare.	Se foloseşte ca monoterapie şi/sau în diferite asociații. Se injectează numai i/v. În caz de monoterapie se recomandă: - 60-75 mg/m^2 odată în 3-4 săptămâni; - 2-20-30mg/m^2 timp de 3 zile fiecare 3-4 săptămîni; - 3-30mg/m^2 odată pe săptămână timp de 3-4 săptămâni. Întreținerea într-o cură 3-4 săptămâni.
Daunorubicina	- leucemia acută mieloidă (în asociație cu citarabina); - leucemia acută limfoblastică (în asociație cu vincristina, prednisolonul şi asparaginaza); - neuroblastomul desiminat; - corioepiteliomul uterin.	Se indică numai i/v în doze de 40-60mg/m^2 la adulți timp de 3-5 zile fiecare 2-3 săptămâni. Doza la cură - 600mg/m^2. În caz de monoterapie se recomandă de asemenea 50-75mg/m^2 odată la 3-4 săptămîni, iar în caz de polichimioterapie - câte 60mg/m^2 la aceleaşi interval.
Idarubicina	- leucemia acută mieloidă (în asociație cu citarabina); - leucemiile acute nelimfoblastice la adulți.	Se indică i/v în doze de 10 mg/m^2 zilnic timp de 3 zile la copii, iar la adulți se recomandă în doza de 12 mg/m^2 în caz de leucemie acută mieloidă. În asociație cu citarabina se indică câte 12 mg/kg/zi 3 zile sau 8 mg/kg/zi 5 zile. În leucemiile acute nelimfoblastice se prescrie în doze de 12 mg/m^2 i/v timp de 3 zile în asociere cu citarabina.

1	2	3
Epirubicina (farmorubicina)	- cancerul mamar; - cancerul gastric, pancreatic, intestinal (sigmoidal, rectal); - cancerul ovarian; - cancerul capului şi gâtului; - cancerul pulmonar; - limfoamele nehodgkiniene; - leucemiile; - sarcoamele de părţi moi.	Pentru adulţi ca monoterapie se recomandă 60-90 mg/m^2 , prin perfuzie i/v la un interval de 21 de zile. În caz de asociere, doza constituie 50 mg/m^2. La bolnavii cu insuficienţă hepatică doza se reduce cu 50-75%. Doza pentru o cură constituie nu mai mult de 1000mg/m^2
Mitomicina	- cancerul colorectal; - cancerul gastric; - cancerul pancreatic; - cancerul pulmonar cu celule mari; - cancerul de colon metastatic; - tumorile de cap şi gât; - papiloamele mici ale vezicii urinare; - în asociaţie cu bleomicina, vincristina în carcinomul de col uterin, iar în adenocarcinomul gastric, pancreatic, pulmonar – cu doxorubicina şi fluoruracilul; - cancerul esofagului; - cancerul hepatic al vezicii biliare; - cancerul vaginal.	Se recomandă i/v în doze de 20 mg/m^2 la un interval de 4-6 săptămîni sau 20 mg/m^2 5 zile pe săptămînă timp de 2 săptămîni. În papiloamele mici ale vezicii urinare se utilizează sub formă de instilaţii locale în apă distilată sau NaCl 0,9% pe 3 ore. În aceste cazuri preparatul practic nu se absoarbe şi este destul de eficient în sedarea mişcării acestor tumori. Dozele constituie 20-60mg odată pe săptămână timp de 6-8 săptămâni.
Bleomicina	- cancerul testicular; - carcinoamele cu celule scuamoase ale capului, gâtului, colului uterin, esofagului, tractului genitourinar, pielii, rectului; - boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - unele limfoame; - cancerul ovarian şi mamar (introduse intracavitar).	Se injectează i/v sau i/m 10-15 mg/m^2 de 2 ori / săptămână până la 200mg/m^2 doza totală. Dozele i/v – 15-30mg în 15-20ml ser fiziologic, i/m – 15-30mg în 5 ml soluţie, iar i/a – 5-15mg. În caz de revărsate maligne poate fi injectată intrapleural sau intraperitoneal.

INDICAȚIILE ŞI REGIMUL DE DOZARE ALE ANTIMETABOLIȚILOR

Preparatele	*Indicațiile*	*Regimul de dozare*
Mecaptopurina	- leucemia acută limfoblastică; - leucemia acută mieloidă; - leucemia granulocitară cronică.	90 mg/m^2 sau 2,5 mg/kg pe zi (în asociere cu metotrexatul). Dozele de întreținere 1,5-2,5 mg/kg pe zi.
Azatioprina	- prevenirea rejetului organelor transplantate; - bolile autoimune (lupus sistemic, poliartrita reumatoidă severă, hepatita cronică activă, anemia hemolitică autoimună (dobândită), sclerodermia, dermatomiozita, periarterita nodoasă, boala Beofet, pemfigus bulos şi vulgar, sindromul nefrotic) formele grave.	Doze de 2,5 mg/kg pe zi cu variații individuale, fără a depăşi 3 mg/kg pe zi.
Tioguanina	- tratamentul de întreținere al leucemiei acute mieloide (deseori în asociere cu daunorubicina sau doxorubicina şi cu citarabina).	Doza per os este de 80-100 mg/m^2 sau 2 mg/kg pe zi.
Pentostatina	- leucemia cu celule păroase; - leucemia cu limfocite l; - leucemia limfatică cronică; - micozisul fungoid.	
Fludarabina	- tumorile limfoproliferative	25 mg/m^2 pe zi, timp de 5 zile fiecare 25 zile (i/v, apoximativ timp de 30 minute).
Cladribina	- leucemia cu celulele păroase	0,09 mg/kg pe zi, timp de 9 zile prin perfuzii intravenoase.
Citarabina	- pentru inducerea remisiei în leucemia acută mielogenă (în asociere cu daunorubicina); - crizele leucemiei mieloide cronice; - limfogranulomatoza; - limfoamele nehodgkiniene.	Doza uzuală – 100 mg/m^2 pe zi, timp de 5-10 zile, cu repetarea în caz de necesitate în acelaşi regim peste 2 săptămâni. Doza de întreținere – 100 mg/m^2 s/c la fiecare 12 ore, timp de 5 zile în fiecare lună (în asociere cu vincristina, tioguanina, daunorubicina). Mai rar – ca medicație unică în doze de 2-3 mg/kg pe zi i/v sau perfuzii i/v permanente 1-3 mg/kg pînă la 7 zile.
Azacitidina	- leucemia acută (ca remediu de linia a II-a)	200 mg/m^2 pe zi timp de 5 zile.
Fluoruracil	- efect paliativ în unele cancere solide: colorectal, gastric, hepatic, ovarian, de sân al vezicii urinare, pancreatic, de col uterin.	I/v 15 mg/kg pe zi, timp de 3 zile urmat de o pauză, apoi 7,5 mg/kg pe zi odată la 2 zile până la apariția fenomenelor de toxicitate (stomatită, diaree). În asociere cu alte anticanceroase – 10 mg/kg pe zi, timp de 3-5 zile la fiecare 6 săptămâni cu carmustina. In asociere cu fluoruracil, ciclofosfamidă şi metotrexat – 600 mg/m^2 în I-a şi VIII-a zi în cancerul de sân şi ovarian.

EPIPODOFILOTOXINELE

Indicațiile	**Etopozida** - cancerul pulmonar cu celule mici (în asociere cu cisplastina); - cancerul testicular; - cancerul de sân; - boala Hodgkin şi limfoamele nehodgkiniene; leucemia acută mieloidă; - sarcomul Kapoşi; - cancerul gastric (ca monoterapie sau în asociere); - cancerul ovarian. **Tenipozida** - limfoamele maligne; - limfogranulomatoză; - tumorile cerebrale maligne; - cancerul de vezică urinară; - neuroblastomul; - leucemia acută la copii şi adulți.
Regimul de dozare	**Etopozida** Mai frecvent ,se administrează prin perfuzie i/v, în concetrație de 0,2 mg/ml (mai rar 0,4 mg/ml) timp de 30-120 min. în schemele următoare: 1) – câte 50-100 mg/m^2 zilnic 5 zile. Cura se poate repeta peste 2-4 săptămâni; 2) – câte 120-150 mg/m^2 în I, II, V-zi cu repetarea la 2-3 săptămâni în dependență de tabloul sângelui şi suportare. Se poate administra şi per os, în doze duble, după cum urmează - 50 mg/$m^{2,}$ timp de 21 zile, apoi în aceleaşi doze la a 28 zi. Sunt posibile 4-6 cure repetate, soluția per os se pregăteşte uşor cu apă. **Tenipozida** pentru adulți pot fi recomandate următoarele scheme i/v: - 30mg/m^2 pe zi, timp de 5 zile cu pauze de 10 zile, 6-10 cure; - 40-80mg/m^2 timp de 5 zile, cu întrerupere de 10-14 zile; - 60mg/m^2 timp de 6 zile, la intervale de 3 săptămâni; - 100mg/m^2 timp de 3 zile, la intervale de 3 săptămâni. În tumorile cerebrale - 100-130mg/m^2 odată pe săptămînă, timp de 6-8 săptămâni. Copii - 130-180mg/m^2 odată în săptămână sau 100mg/m^2 2 ori în săptămână, timp de 4 săptămâni sau 1-15mg/kg 2 ori în săptămână sau 100-130mg/m^2 fiecare 2 săptămâni.

ALCALOIZII DIN VINCA

Parametrii	*Vinblastina*	*Vincristina*	*Vindesina*
1	2	3	4
Indicațiile	- boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - cancerul testicular; - coriocarcinomul; - cancerul mamar; - limfomul limfocitar şi histocitar; - leucemiile cronice; - boala Lefter-Siva.	- leucemia limfoblastică acută (la copii); - sarcoamele; - sarcomul Ewing; - neuroblastomul; - rabdomiosarcomul; - tumora Wilms; - cancerul pulmonar cu celule mici; - cancerul vezicii urinare; - sarcomul Junga; - cancerul uterin; - sarcomul Kapoşi; - limfogamulomatoza (frecvent se foloseşte în asociații); - boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - cancerul testicular; - coriocarcinomul; - cancerul mamar.	- leucemia limfoblastică acută; - limfoamele maligne; - cancerul bronhopulmonar; - puseele blastice ale leucemiei cronice; - boala Hodgkin; - limfoamele nehodgkiniene; - cancerului testicular; - coriocarcinomul; - cancerul mamar.

1	2	3	4
Regimul de dozare	Tratamentul se începe cu doza inițială de 3,7 mg/m^2 la adulți şi 2,5 mg/m^2 la copii o dată în săptămână, crescând treptat doza până la doza maximă, suportată, fără a depăşi 18,5 mg/m^2 la adult şi 12,5 mg/m^2 la copil, injectate la intervale de o săptămână (sub controlul leucocitelor, care nu trebuie să se micşoreze sub 3000 (mm^3).	La adulți, doza de la 0,4-1,4 mg/m^2 maxim 2 mg/m^2. Doza pentru o cură - nu mai mult de 10-12 mg/m^2. La copii - 1,5-2mg/m^2 o dată în săptămână, timp de 4-6 săptămâni. În leucemia limfoblastică acută – doza de 1,5 mg/m^2 săptămânal, timp de 3-5 săptămâni.	Dozele recomandate – 3-4 mg/m^2 i/v săptămânal.

REACȚIILE ADVERSE ALE PREPARATELOR ANTITUMORALE

REACȚIILE ADVERSE ALE ALCALOIZILOR DIN VINCA

Reacțiile adverse	**Vinblastina**	**Vincristina**	**Vinorelbina**
Digestive			
• greață, vomă	++	+	++
• constipație	++	+	+
• diaree	+	+	+
• dureri abdominale	+	-	-
• anorexie	+	+	-
• stomatită	+	-	-
• ileus paralitic	+	+	-
• dureri maxilare	+	+	+
• ulcerații în cavitatea bucală	+	+	+
• enterocolită hemoragică	+	+	-
• [sic]	+	-	-
Hemopoietice			
• leucopenie	++	+	+
• granulocitopenie	++	+	+
• trombocitopenie	++	+	+
• anemie	++	+	+
Neurologice			
• nevrite periferice	+	++	+
• pierderea reflexelor osteotendinoase	+	++	+
• parestezii	+	++	+
• slăbiciune musculară	+	++	+
• cefalee	+	++	-
• afectarea nervilor cranieni	-	+	-
• crize convulsive	+	+	-
• dispnee	+	+	+
• hipertensiune arterială	+	+	-
• alopecie	+	+	+
• afecțiuni renale	-	+	-
• amenoree, azospermie	+	+	-

REACȚIILE ADVERSE ALE AGENȚILOR ALCHILANȚI

Preparatele	*Reacțiile adverse*	
	acute	**tardive**
1	**2**	**3**
I. <u>Azotiperitele</u> **Clormetina**	- greață, vomă; - tromboflebite, inflamații locale, necroză; - leziuni veziculare grave ale pielii și mucoaselor la contactul direct cu ele.	- mielodepresie (leucopenia, trombocitopenia sunt moderate); - limfocitopenia se dezvoltă la 24 ore și este maximă la 6-8 zile; - granulocitopenia – la câteva zile și se menține 10-20 ore; - trombocitopenia – la 2-3 săptămâni și revine peste 3-4 săptămâni; - uneori anemie; - tulburări menstruale; amenoree temporară, sterilitate; - diaree; - hiperuricemie; - efecte teratogene (experimental).
Ciclofosfamida	- greață, vomă (la administrarea orală și parenterală); - bufeuri de căldură; - tulburări vizuale; - rar reacții anafilactoide.	- mielodepresie; - neutropenie – la 6-13 zi, cu revenirea peste 15-21 zile; - trombocitopenie (mai rar); - cistită hemoragică (relativ frecvent) mai ales datorită acroleinei. Efectul poate fi atenuat prin utilizarea acetilcisteinei sau ingerarea unor cantități mari de apă; - amenoree, azospermie, sterilitate; - alopecie; - infiltrate și fibroză pulmonară; - favorizarea infecțiilor, în special virale; - posibil efect mutagen, teratogen, cancerigen.
Ifosfamida (toxicitate mai mică ca la ciclofosfamidă)	- greață, vomă; - stare confuzivă; - sindrom Fanconi; - acidoză metabolică; - fenomene cardiotoxice.	- în afară de cele ale ciclofosfamidei (dar mai puțin frecvente) se mai pot constata: scăderea hemoglobinei, tulburări neuro-psihice (somnolență, halucinații, tulburări vizuale, comă).
Clorambucil (toxicitate relativ mică față de clormetină)	- greață, vomă; - convulsii (mai ales la copii cu sindrom nefrotic) Acestea însă mai frecvent nu apar acut, din care cauză pot fi considerate ca reacții tardive).	- mielodepresie moderată (leuco- și trombocitopenie); - ifiltrate și fibroză pulmonoră (la tratament indelungat); - afectare toxică a ficatului; - sterilitate.
Melfalan	- de regulă – greață, vomă care sunt rare și considerate ca reacții adecvate adverse tardive.	- mielodepresie (leucopenie și trombocitopenie); - ulcerații bucale ocazionale; - infiltrate și fibroză pulmonară; - amenoree; - sterilitate; - alopecie.

1	2	3
II.Etileniminele **Tiotepa**	- greaţă, vomă.	- mielodepresie marcată; - uneori dereglări menstruale şi inhibarea spermatogenezei; - eritema pielii, stomatită; - hepatotoxicitate; - nefrotoxicitate la administrarea i/v; - uneori anafilaxie.
Altretamina	- greaţă, vomă (frecvent).	- mielodepresie moderată; - ocazional - manifestări neurologice (nevrită periferică, tulburări vizuale, depresie, halucinații, ataxie, tremor); - alopecie (ocazional); - erupții cutanate (ocazional).
III. Suflonoxizii **Busulfan**	- greaţă, vomă, diaree.	- mielodepresie prelungită; - hiperuricemie (la distrugerea masivă a leucocitelor) cu formarea uraților (se asociază alopurinolul); - insuficientă ovariană, ginecomastie, azospermie (ocazional sau rar); - infiltrate cu fibroză pulmonară (rar sau ocazional); - hepatită; - tromboflebite; - convulsii; - alopecie; - cataractă; - hiperpigmentare cutanată.
IV. Nitrozoureele **Carmustina** **Lamustina** **Nimustina** **Semustina** **Fotemustina** **Streptozocina**	- greaţă, vomă.	- mielodepresie (leucopenia e maximă la 4-6 săptămîni, trombocitopenia la 5-6 săptămâni); - hepatotoxicitate (creşterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei); - afecțiuni renale (mai frecvent la semustină, streptozicină); - tulburări neurologice (cefalee, amețeli, convulsii, slăbiciune); - diaree, stomatită (rar), dureri abdominale; - fibroză pulmonară; - ischemie miocardică; - efect embriotoxic.
V. Triazenele **Dacarbazina**	- greaţă, vomă , diaree - reacții anafilactice	• mielodepresie comparativ slabă; • sindrom pseudogripal ocazional (cefalee, astenie); • alopecie; • nefrotoxicitate; • hepatotoxicitate cu necroza hepatocitelor; • amenoree, azospermie; • erupții cutanate, hiperemia feței; • fotosensibilitate; • parestezii.

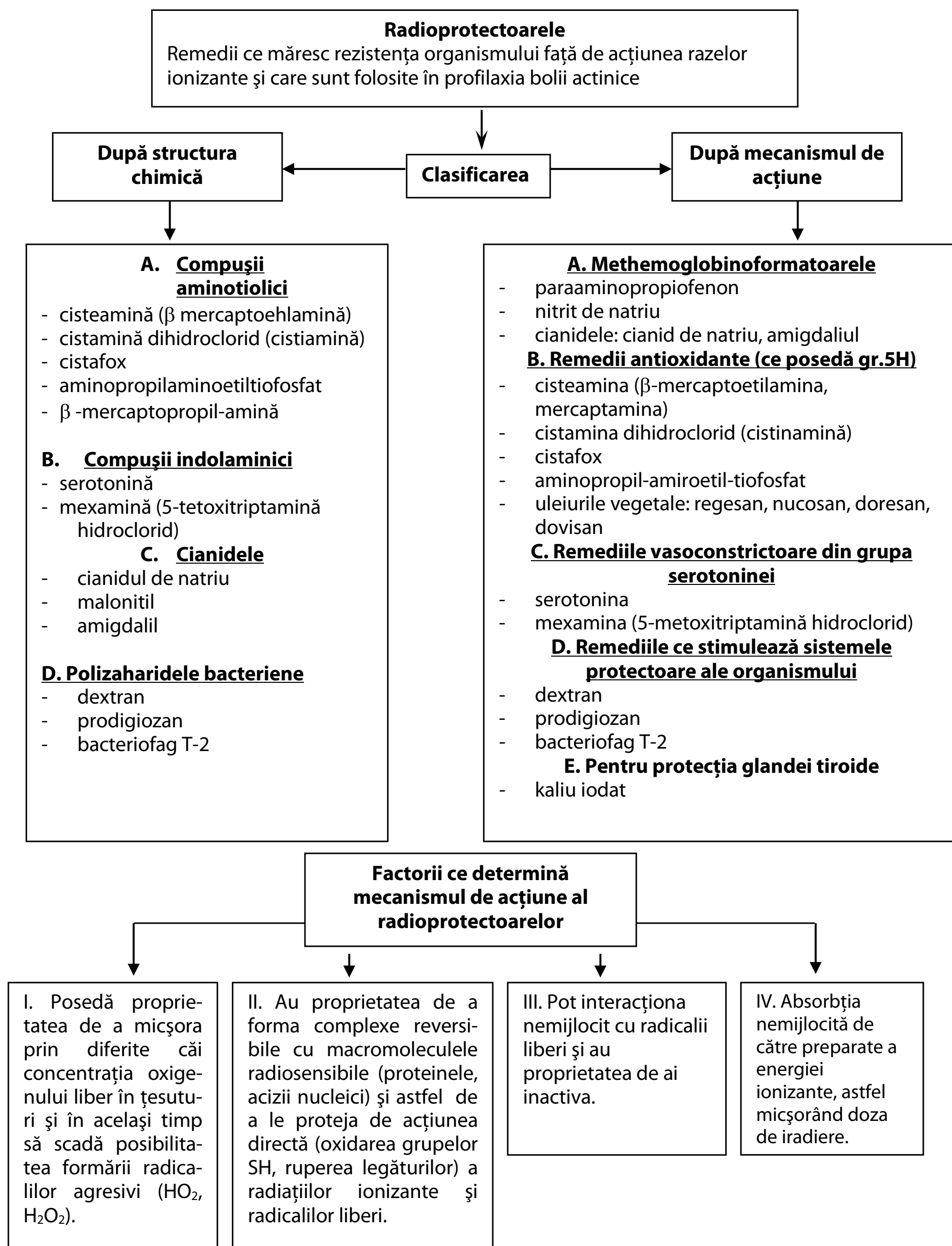
1	2	3
VI. Derivații metilhidrazinei **Procarbazina**	- greață, vomă; - inhibiția SNC; - reacții de tip disulfiram.	• mielodepresie relativ frecventă; • simptoame neurologice (rar): vertij, dezorientare, confuzie, agitație, depresie (în deosebi la vârsnici şi la asocierea preparatelor psihotrope, nevrită periferică); • reacții congestive la asocierea cu alcoolul; • erupții cutanate; • fenomene de pneumonită; • stomatită.
VII.Compuşii metalelor (platinei) **Cisplastina**	- greață, vomă (deseori severe); - reacții anafilactice.	• mielodepresie moderată; • leziuni renale (de la tulburări funcționale la cele ireversibile, până la insuficiență renală) - principalul efect nedorit; • ototoxicitate (micşorarea sau chiar pierderea auzului - frecvent).
Carboplatina		• polinevrite periferice, fenomene ischemice (Raynaud); • hemoliză; • sterilitate; • hipomagniezemie, hipocalciemie, hipokaliemie, hipofosfatemie, hiperuricemie.
VIII. Diverse **Amsacrina**	- greață, vomă, diaree	• mielodepresie dependentă de doză; • stomatită, esofagită, - hiperbilirubinemie, creşterea fosfatazei alcaline, transaminazelor, uneori - afecțiuni hepatice cu insuficiență; • tulburări neurologice: dereglări motorii periodice, halucinații, acuze de epilepsie; • tulburări cardiace, extrasistolii, tahicardie paroxistică pronunțată, fluter atrial, insuficiență cardiacă; • oftalmologice: conjunctivită, midriază, reducerea câmpului de vedere, hemoragii retiniene; • erupții cutanate, prurit; • alopecie; • amenoree, azospermie.
Mitoxantrona	- greață, vomă (trecător); - flebite (uneori grave).	• mielodepresie (leuco-, trombocitopenie); • uneori anorexie, diaree, constipație, dureri abdominale, stomatită, creşterea enzimelor hepatice; • uneori aritmii cardiace şi insuficiență cardiacă; • erupții cutanate, prurit, urticarie, rar – şoc anaflactic; • amenoree; • dispnee, febră; • alopecie; • creşterea ureii, creatininei.

REACȚIILE ADVERSE ALE ANTBIOTICELOR ANTICANCEROASE

Reacțiile adverse	Dactinomicina	Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina	Mitomicina	Bleomicina
• greață, vomă	deseori, acut	frecvent, acut	frecvent, acut	frecvent, acut
• diaree	uneori	frecvent, acut	posibilă	-
• leucopenie, trombocitopenie (mielosupresie)	posibilă acut	frecvent	severă şi cumulativă	-
• stomatită	frecvent	posibilă	posibilă	posibilă
• reacții anafilactice	rar	rar	-	frecvent, acut
• erupții cutanate	uneori, dar pot fi grave	uneori	-	frecvent
• iritare locală, necroză	posibilă	posibilă	posibilă	frecvent
• afectare toxică a ficatului	rar	posibilă	posibilă	posibiliă
• modificări cardio-vasculare (aritmii, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie)	-	frecvent	-	-
• afecțiuni renale	-	colorarea urinei în roşu	sindrom hemolitic – uremic	cistită hemoragică
• alopecie	posibilă	frecventă, reversibilă	posibilă	posibilă, reversibilă
• afecțiuni pulmonare (pneumonită, fibroză pulmonară)	-	-	posibile	posibile grave
• afecțiuni ale circulației periferice	-	-	-	sindrom Raynaud
• pigmentarea pielii	-	posibilă	-	posibilă
• anorexie	-	posibilă	frecvent	-
• febră, frisoane	-	posibile	rar	frecvent, acut

CONTRAINDICAȚIILE ŞI PRECAUȚIILE PENTRU ALCOLOIZII DIN VINCA

Parametrii	*Vinblastina*	*Vincristina*	*Vinorelbina*
Contraindicațiile	• afecțiuni ale măduvei spinării; • infecții bacteriene.	• graviditate; • lactație; • maladii ale SNC; • maladii neurodistrofice; • icter; • afecțiuni ale măduvei spinării.	• graviditate; • lactație; • afecțiuni hepatice grave.
Precauțiile	• strict i/v numai sub controlul medicilor specialişti; • la prepararea soluției se foloseşte solventul special sau serul fiziologic, glucoza; • evitati nimerirea în ochi (se spală minuțios deoarece lezează cornea); • controlul hematopoietic riguros (al leucocitelor, granulocitelor, nivelul hemoglobinei) înainte de fiecare injecție; • la bolnavii cu afecțiuni hepatice (bilirubina peste 3 mg /100 ml) - doza se micşorează cu 50%; • nu se asociază cu alte preparate într-o seringă; • nu se recomandă de asociat cu substanțe neurotoxice, fiindcă creşte neurotoxicitatea (în deosebi la vincristină); • nu se administrează endolumbal (letal); • nu se indică pe fundalul fizioterapiei (radioterapiei); • controlul după nivelul acidului uric în sânge şi diureză (vincristina); • la femei se recomandă utilizarea anticoncepționalelor.		


PREPARATELE RADIOPROTECTOARE
Radioprotectoarele
Remedii ce măresc rezistenţa organismului faţă de acţiunea razelor ionizante şi care sunt folosite în profilaxia bolii actinice
Clasificarea
După structura chimică
După mecanismul de acţiune
A. Compuşii aminotiolici
- cisteamină (β mercaptoehlamină)
- cistamină dihidroclorid (cistiamină)
- cistafox
- aminopropilaminoetiltiofosfat
- β -mercaptopropil-amină
B. Compuşii indolaminici
- serotonină
- mexamină (5-tetoxitriptamină hidroclorid)
C. Cianidele
- cianidul de natriu
- malonitil
- amigdalil
D. Polizaharidele bacteriene
- dextran
- prodigiozan
- bacteriofag T-2
A. Methemoglobinoformatoarele
- paraaminopropiofenon
- nitrit de natriu
- cianidele: cianid de natriu, amigdaliul
B. Remedii antioxidante (ce posedă gr.5H)
- cisteamina (β-mercaptoetilamina, mercaptamina)
- cistamina dihidroclorid (cistinamină)
- cistafox
- aminopropil-amiroetil-tiofosfat
- uleiurile vegetale: regesan, nucosan, doresan, dovisan
C. Remediile vasoconstrictoare din grupa serotoninei
- serotonina
- mexamina (5-metoxitriptamină hidroclorid)
D. Remediile ce stimulează sistemele protectoare ale organismului
- dextran
- prodigiozan
- bacteriofag T-2
E. Pentru protecţia glandei tiroide
- kaliu iodat
Factorii ce determină mecanismul de acţiune al radioprotectoarelor
I. Posedă proprietatea de a micşora prin diferite căi concentraţia oxigenului liber în ţesuturi şi în acelaşi timp să scadă posibilitatea formării radicalilor agresivi (HO_2, H_2O_2).
II. Au proprietatea de a forma complexe reversibile cu macromoleculele radiosensibile (proteinele, acizii nucleici) şi astfel de a le proteja de acţiunea directă (oxidarea grupelor SH, ruperea legăturilor) a radiaţiilor ionizante şi radicalilor liberi.
III. Pot interacţiona nemijlocit cu radicalii liberi şi au proprietatea de ai inactiva.
IV. Absorbţia nemijlocită de către preparate a energiei ionizante, astfel micşorând doza de iradiere.

RADIOPROTECTOARELE

<table>
<tr><th>Remediile antioxidante</th><th>Remediile ce stimulează sistemele protectoare ale organismului</th></tr>
<tr><td>Mecanismul de acțiune
- datorită prezenței grupei libere-SH ei posedă acțiune antioxidantă şi leagă radicalii liberi:
- aminotiolii din contul grupelor sale SH pot forma legături disulfidice cu macromoleculele organismului şi astfel să provoace efect de ecranare;
- la administrarea preparatelor creşte concentrația grupelor tiolice endogene libere care interacționează cu unele grupe de fermenți ceea ce micşorează radiosensibilitatea.</td><td>Mecanismul de acțiune.
Polizaharidele bacteriene întră în componența capsulei, citoplasmei şi reprezintă substanțe compuse ce conțin lanțuri glucidice în complex cu proteine şi lipide. Aceste substanțe stimulează sistemele protectoare ale organismului:
- stimulează funcția hematopoietică a măduvei osoase;
- stimulează procesele imune şi reparatorii;
batilolul – stimulează eritropoieza şi leucopoieza; împiedică scăderea numărului de leucocite şi nivelului hemoglobinei.</td></tr>
<tr><td>Efectele
- preparatele aminotiolice scad concentrația de oxigen în țesuturi;
- scad utilizarea oxigenului în țesuturi →hipoxie;
- inhibă respirația tisulară.</td><td></td></tr>
<tr><td>Indicații
- profilaxia şi diminuarea semnelor clinice ale bolii actinice (slăbiciune generală, amețeli, vomă);
- restabilirea funcției măduvei osoase după acțiunea radiației ionizante;
- se utilizează în combinație cu preparatele ce stimulează leucopoieza în leucopenie.</td><td>Indicații
- profilaxia bolii actinice în radioterapie;
- tratamentul bolii actinice cronice;
- N:B: Pentru a facilita absorbția se administrează cu unt sau ulei vegetal.</td></tr>
<tr><td>Contraindicații
- scleroza vaselor inimii şi a creierului;
- insuficiența cardiovasculară;
- astm bronşic;
- disfuncția rinichilor;
- sarcina.</td><td>Contraindicații
- hiper- şi hipotensiunea arterială;
- afecțiuni acute ale tractului gastrointestinal;
- insuficiența acută a sistemului cardiovascular;
- disfuncția ficatului.</td></tr>
<tr><td>Reacții adverse
- greață;
- vomă;
- cefalee;
- dureri în regiunea epigastrică.</td><td>Reacții adverse
- pirozis;
- greață, vomă;
- dureri în epigastru;
- cefalee, frisoane;
- hipotensiune;
- colaps.</td></tr>
</table>

REMEDIILE METHEMOGLOBINOFORMATOARE

Efectele lor se datorează hipoxiei ţesuturilor în faza dereglării funcţiei de transport a sângelui. Sînt toxice şi au efect doar profilactic

VASOCONSTRICTOARELE DIN GRUPA SEROTONINEI

Mecanismul de acţiune.
Serotonina posedă proprietatea de a induce constricţia musculaturii netede a vaselor patului microcirculator în organele radiosensibile. Aceasta duce la micşorarea afluxului de sânge către organe → scăderea aportului de oxigen → hipoxia locală. Acest fapt duce la creşterea rezistenţei celulelor faţă de iradiere şi totodată la creşterea concentraţiei grupelor tiolice în organism.

Efectele
- efect vasoconstrictor;
- efect sedativ;
- măreşte acţiunea somniferelor şi analgezicelor;
- scade manifestările bolii actinice.

Indicaţii
- profilaxia reacţiei actinice.

Reacţii adverse
- sînt posibile reacţii alergice.

FARMACOCINETICA UNOR PREPARATE RADIOPROTECTOARE			
Denumirea preparatului	***Forma de livrare***	***Doza***	***Indicații***
1. Cisteamina	compri-mate fiole	0,2; 0,4g 10%-2ml	Se administrează per os, câte o comprimată cu 60 min. înainte de iradiere. Efectul se prelungeşte 5 ore. Se administrează intravenos cu 30 minute înainte de iradiere câte 2ml.
2. Cistamina dihidroclorid	compri-mate	0,2g	Se administrează per os, câte 6 comprimate cu 20-40 minute înainte de iradiere.
3. Mexamina	compri-mate Obducte	0,05g	Se administrează per os, câte 1-3 comprimate cu 30-40 minute înainte de iradiere.
4. Batilol	compri-mate	0,02g	Se indică cu scop profilactic de 2 ori pe zi per os, cu scop de tratament – 3-4 ori în combinație cu stimulatoare ale leucopoezei. Se recomandă administrarea cu unt sau ulei vegetal
5. Dixafen	fiole	1ml	Se administrează intramuscular câte 1ml după iradiere.
6. Zymosanum	fiole	0,2%-1ml sau 2ml	Se administrează intramuscular 2 ml.
7. Thesanum	liniment	0,2%-25,0	Se aplică pe suprafața pielii care e supusă iradiere (într-un strat subțire) 2-3 ori pe zi.
8. Diaethonum	unguent	5%-30,0	Se aplică pe piele (într-un strat subțire) cu 30 minute până la iradiere şi peste 1-2 ore după iradiere.
9. Aerosolum "Lioxarolum"	balon presurizat	volum de 35ml şi 60ml	Se aplică pe suprafața inadiată o dată pe zi.

ANTIDOTURILE

Antidoturile sunt preparate medicamentoase, utilizate în terapia specifică a intoxicaţiilor cu substnţe chimice şi medicamente posedând acţiune de neutralizare a toxicelor, de preîntâmpinare a dezvoltării şi de diminuare (eliminare) a simptomelor intoxicaţiei.
După mecanismul de acţiune antidoturile se împart în: fizice, chimice, fiziologice

Antidoturi	*Mecanismul de acţiune*
1. Antidoturile fizice (sorbantele)	Adsorb pe suprafaţa lor toxicele şi nu permit pătrunderea lor în sânge. Astfel de calităţi posedă preparatele cărbunelui activat şi lutului alb.
2. Antidoturile chimice	Întră în reacţie cu toxinele. În cursul reacţiei ele se dezactivează, produsul reacţiei se elimină din organism. La antidoturile chimice se referă bazele (la intoxicaţii cu acizi), acizii (la intoxicaţii cu baze). Unitiol, pentacin, tetracin-calciu, trimefacin, diferoxamin metansulfonat formează cu metalele complexe netoxice iar tiosulfatul sodic – sulfite netoxice. Reactivanţii colinesterazei (aloxim, dipiroxim, dietixim, izonitrozin) întră în reacţie cu complexele fosfoorganice şi eliberează fermentul. Similar acţionează albastrul de metilen în intoxicaţii cu cianide şi substanţe methemoglolinoformatoare.
3.Antidoturile fiziologice	De regulă, interacţionează cu aceiaşi receptori ca şi substanţele producătoare de intoxicaţii: nalorfina clorhidrat şi naloxona – în intoxicaţii cu morfină, atropina în intoxicaţii cu substanţe anticolinesterazice.

INDICAŢIILE PRINCIPALE PENTRU FOLOSIREA ANTIDOTURILOR	
Indicaţiile	**Antidoturile recomandate**
1. Intoxicaţia acută cu morfină şi cu alte analgezice opioide	Naloxona Nalorfina clorhidrat
2. Intoxicaţii acute şi cronice cu toxine tiolice: compuşii argeniului ai Hg, cromului, bismutului, glicozizilor cardiaci	Unitiol
3. Intoxicaţii cu compuşii arseniului, ai Hg, ai plumbului, cromului, bismutului,săruri iodate şi bromuri	Natriu tiosulfat
4. Intoxicaţii acute cu compuşii fierului, hemosideroze şi hemocromatoze	Deferoxamina metansulfonat (desferal)
5. Intoxicaţii cu cianide, hidrogen sulfat, toxine methhemoglobinoformatoare	Albastru de metilen
6. Intoxicaţii cu compuşi fosforoorganici	Aloxim, dipiroxim, dietixim, izonitrozim, (se indică în asocierea cu atropină sulfat)
7. Intoxicaţii cu săruri de Cu^{++}, Hg, plumb, calciu	Penicilamina
8. Intoxicaţii acute şi cronice cu sărurile elementelor grele precum şi elementelor rare subpământene. (Hg,cadmiu, Cu^{++}, uran, cobalt, plutoniu, itriu, ceziu şi altele)	Pentacin, tetacin-Ca^{++}
9. Intoxicaţii acute şi cronice cu radioizotopii ceziului şi rubidiului de asemenea şi cu produsele de dezintegrare a uranului	Ferrocin
10. Intoxicaţii acute cu radioizotopii uranului, beriliului, plutoniului, itriului, circoniului, niobiului.	Trimefacin

SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE FOLOSITE CA ANTIDOTURI ÎN INTOXICAȚII

Antidotul	*Substanța toxică*	*Mecanismul de acțiune*	*Doza*
1	**2**	**3**	**4**
Aluminiu salicilat (bentonit)	Paracvot. Dicvot	Absorbția în intestin	Se administrează cîte 250 ml 30% suspensie peste fiecare 4 ore, timp de 24-48 ore (întotdeauna în combinație cu magneziu sulfat).
Amoniu clorid	Fenicicl idin Fenfluramin(?)	Diureză acidă	Cîte 4g intern, fiecare 2 ore după întroducerea intravenoasă a 10 g arginină clorhidrat timp de 30 min.
Atropina	Insecticide fosforoorganice şi carbamatice, eteri ai colinei (exemplu: carbacolina)	Inhibiția competitivă a receptorilor muscarinici.	1,2-2,4 mg intravenos cu administrarea repetată peste fiecare 5-10 min. până la atropinizare totală (xerostomie, pulsul mai mult de 70 bătăi pe min); tratamentul se prelungeşte pînă la 2-3 zile dacă este necesar.
Acetilcisteina	Paracetamol Tetraclorcarbon (?)	Completează rezervele de glutation, preîntâmpină dezvoltarea insuficienței hepatice şi renale.	150 mg/kg (doza inițială) în 200 ml sol.glucoză 5% intravenos, peste 15 min., cu administrarea ulterioară intravenos a 50 mg/kg în 500 ml sol.glucoză 5% timp de 4 ore; apoi 10mg/kg în 1l sol.glucoză 5% timp de 16 ore. Doza totală este de 300 mg/kg în 20 ore. Medicamentul este mai eficace în primele 8 ore după intoxicație; peste 15 ore efectul este nedeterminat
Benzilpenicilina	Amonita phalloides	Înlătură toxina din legătura cu albuminele plasmatice şi măreşte excreția renală.	250 mg/kg în 24 ore intravenos, în câteva prize.
Benzatropina	Dereglări motorii sau efecte psihotrope provocate de butirofenone (exemplu: haloperidol), difenilbutilpiridine (exemplu: fluspirilena, pimozida), fenotiazine, tioxantene (exemplu: clopentixol)	Inhibiția competitivă a receptorilor muscarinici, blocarea recaptării dopaminei.	1-2 mg intramuscular sau intravenos, în caz de necesitate – administrarea se repetă.
Vitamina K	Anticoagulante cumarinice şi indandionice	Omite enzima epoxidreductaza inhibată	Intravenos lent se întroduce 10-20 mg, în caz de necesitate – administrarea se repetă

1	2	3	4
Vitamina C	Substanțe chimice, ce provoacă methemoglobinemie; se utilizează local albastru de metilen la persoanele cu deficit de G-6-FD.	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină	Se administrează intravenos, lent sau intern 200mg 3 ori pe zi.
Glucoza	Insulina, remedii hipoglicemice perorale	Măreşte concentrația de glucoză în sînge	50ml sol.50% intravenos, la necesitate administrarea se repetă.
Heparina	Ergotamina (intoxicație cronică). Acid aminocaproic. Acid tranexamic	Corectează starea hipercoagulării	30000-50000 UI/24 ore intravenos
Hidroxicortizon	Preîntîmpină dezvoltarea structurilor provocate de remediile corozive. Hipercalcemia după utilizarea α-calcidolului şi vitaminei D.	Remediu antiinflamator. Scade absorbția în intestin şi măreşte eliminarea calciului prin rinichi	Cîte 200mg intravenos peste fiecare 6 ore cu micşorarea dozei în măsura înbunătățirii stării.
Glucagon	β-adrenoblocante	Omite blocarea β_1 şi β_2-receptorilor, stimulează formarea de AMPc cu efect inotrop pozitiv.	50-150mcg/kg intravenos, timp de 1min. cu infuzia ulterioară cu viteza de 1-5mg/oră.
Natriu hidrocarbonat	Alcalinizarea urinei; preîntâmpinarea cristalizării sulfanilamidelor în tubii renali; pentru corecția acidozei metabolice	Alcalinizarea urinei măreşte eliminarea ionilor de hidrocarbonat cu urina.	Doza depinde de pH-ul urinei sau gravitatea acidozei metabolice.
Gluconat de calciu	Fluoride Acid fluorhidric	Leagă ionii de fluor	In combustiile pielii se utilizează repetat sub formă de jeleu 2,5%; dacă durerea nu trece local, sub sectorul combustionat se administrează sol.10% (0,5ml/cm^2); intern 10-20 g în 25ml apă cu administrarea ulterioară intravenos a sol.10% – 10ml.

1	2	3	4
Deferoxamina	Preparatele fierului	Formează chelați cu ionii de fier	1) 2 g în 10 ml soluție sterilă intramuscular; 2) spălături stomacale cu sol.deferoxamină (2 g la 1 apă); 3) după spălături stomacale, în stomac se lasă 5g preparat (în 50 ml apă); 4) 5mg/kg/oră se administrează intravenos lent (cantitatea maximă 80 mg/kg în 24 ore) sau cîte 2 g intramuscular peste fiecare 12 ore.
Edat dicobalt	Cianide şi compuşii lor (exemplu: acrilonitil)	Formează chelați netoxici ai cobaltocianidelor	600mg intravenos timp de 1 min. cu administrarea ulterioară a 300mg (dacă peste 1min. efectul lipseşte).
Dimercaprol	Arseniu, cupru, plumb, aur, mercur	Formează chelați cu ionii metalelor.	1,5-5mg/kg adînc i/m peste fiecare 4 ore, timp de 2 zile, apoi 2,5mg/kg de 2 ori în a treia zi, câte o dată în zilele următoare.
Magneziu sulfat	Paracvot Dicvot Preparate cu eliminare îngreuiată	Remediu purgativ osmotic, intensifică eliminarea preparatelor, ce greu se elimină prin tractul gastrointestinal	100ml mixtură (BNF) în 250ml apă, repetat fiecare 2 ore până, la apariția diareii.
Albastru de metilen	Substanțe chimice ce provoacă formarea methemoglobinei: cetrimid crezoli, dapsonă, nitrați, piaradic-lorbenzon, fenoli, primahină	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină	1-2mg/kg (0,1ml/kg sol.1%) prin administrare intravenoasă, bolnavilor cu deficit de G-6-FD li se indică vitamina C 1g în administrare intravenoasă lentă sau 200mg pentru administrare internă 3 ori pe zi, deoarece albastrul de metilen provoacă hemoliza eritrocitelor.
Metionina	Paracetamol	Completează depozitele de glutation, preîntâmpină dezvoltarea insuficienței hepatice şi renale	Se începe cu administrarea a 2,5 g, apoi de 3 ori pe zi cîte 2,5 g fiecare 4 ore (în total 10 g în 12 ore); efectul maximal apare peste 8 ore după administrare, este eficientă peste 15 ore (?).
Naloxona	Remedii opioide	Inhibitor competitiv la nivelul receptorilor opioizi	La început – 0,4-2,4 mg intravenos cu administrarea repetată peste 2-3 min. până la 10 mg, se poate administra în perfuzie.
Neostigmina	Colinolitice	Remediu anticolinesterazic, provoacă acumularea acetilcolinei în regiunea receptorilor colinergici	La administrarea subcutanată a 0,25mg se normalizează efectele periferice şi nu cele centrale.
Penicilamina	Cupru, plumb, mercur, zinc, aur	Formează chelați cu ionii metalelor	250 mg-2g intern fiecare zi.

1	2	3	4
Prenalterol	β-adrenoblocant	Agonist cardioselectiv parțial	Intravenos lent 2-15mg, la necesitate administrarea se repetă.
Propranolol	$β_2$-adrenomimetice: salbutamol, efedrină, teofilină, tiroxină	β-adrenoblocant neselectiv ce inhibă activitatea simpatică mărită, înlătură tahicardia şi ischemia legată cu ea, hipokaliemia legată de stimularea β-adrenoreceptorilor	Intravenos 1-2mg, timp de 1min., apoi administrarea se poate repeta fiecare 2 min, ajungînd la doza de 5-10mg sau 40mg intern peste fiecare 6-8 ore. Pentru preîntâmpinarea bradicardiei se administrează intravenos 0,6-1,2 mg atropină.
Tetacin de calciu	Plumb	Formează chelați cu ionii de plumb	Intravenos în perfuzie 50-75 mg/kg pe oră timp de 5 zile (fiecare 20 ml EDTA se dizolvă în 200 ml sol.izotonică NaCl), suplimentarr se administrează dimercaprol 5mg/kg profund în muşchi peste fiecare 4 ore, timp de 24 ore, ceea ce măreşte efectul tratamentului, în locul EDTA se poate administra intern penicilamină 0,25-2 g în fiecare zi.
Nitrit de sodiu	Cianidele şi compuşii lor (exemplu: acrilonitul) Hidrogen sulfid	Provoacă methemoglo-binemie ce se deose-beşte prin înrudirea dintre CN şi HS-ioni cu formarea cianmet-hemoglobinei şi sulfmethemoglobinei.	Se administrează intravenos, timp de 3 min. sol.3% – 10ml cu administrarea ulterioară a sol. Natriu tiosulfat 50% – 25ml, timp de 10min. în intoxicații cu cianide şi compuşii lor
Nitroprusiat de sodiu	Hipertensie pro-nunțată, provocată de ergotamină şi metisergidă	Dilată vasele periferice, în rezultat scade tensiunea arterială	Se administrează intravenos lent cîte 50-400 mkg/min; doza se determină individual după reacție; nu se administrează mai mult de 48 ore.
Tiosulfat de sodiu	Cianide şi compuşii lor (exemplu: acrilnitril).	Completează depozitele de tiosulfat necesar pentru transformarea ionilor CN- în tiocinat.	Intravenos, timp de 10 min. sol.natriu tiosulfat 50%-25 ml după administrarea sol.nitrit de natriu 3%-10 ml intravenos timp de 3 min.
Clorura de sodiu	Nitrat de argint, bromide.	Precipita ionii de argint sub formă de clorură; măreşte specific eliminarea cu urina a ionilor de brom	Intern, câte 10 g/l, se administrează aceeaşi doză repetat la necesitate pentru precipitarea ionilor de argint sau pentru intensificarea diurezei în intoxicația cu bromide.
Sulfadimezina	Amanita phalloides	Intrerupe legătura dintre toxină şi albumină; măreşte eliminarea prin urină.	Intravenos lent sau adânc intramuscular se administrează 3 g, apoi cîte 1,5 g peste fiecare 6 ore.

1	2	3	4
Fenoxibenza-mina	Hipertensie pronunțată, provocată de clopidină, metilfenidat, metisergidă, inhibitorii MAO, oxifedrină, fenilefrina.	Blocant al α-adrenoreceptorilor cu durată lungă de acțiune, provoacă dilatarea vaselor periferice.	Intravenos, timp de 60 min., 1mg/kg în sol. glucoză 5% – 250-500 ml.
Fentolamina	Similar	Blocant al α-adrenoreceptorilor cu durată scurtă de acțiune, provoacă dilatarea vaselor periferice.	Intravenos 5-60 mg, timp de 10-30min.; în caz de necesitate administrarea se repetă.
Acid folic	Antagoniştii acidului folic (exemplu: metotrexat, trimetoprim, pirimetamin, metanol.	Traversează metabolismul blocat al fosfaților; stimulează metabolismul metanolului dependent de folați.	1) în intoxicația cu metotrexat se administrează pînă la 60mg intravenos 2 ori pe zi, cu administrarea ulterioară intern cîte 15mg peste 6 ore, timp de 5-7 zile. 2) în intoxicația cu trimetoprim se administrează intravenos 3-6 mg, cu administrarea ulterioară intern câte 15mg fiecare zi 5-7 zile. 3) În intoxicația cu pirimetamină se administrează intravenos cîte 6-15mg. 4) În intoxicația cu metanol – câte 30 mg intravenos peste fiecare 6 ore, timp de 2 zile.
Etanol	Etilenglicol metanol	Înhibă metabolismul metanolului pînă la formaldehidă şi acid folic, inhibă metabolismul etilenglicolului până la glicoaldehidă şi glicolat.	1) 50 g intern sau intravenos, cu administrarea ulterioară intravenos a 10-12 g/oră pentru susținerea etanolului în plasmă la nivelul de 1-2 g/l; persoanelor cu fermenții hepatici induşi(de exemplu în alcoolism sau epilepsie), etanolul se administrează câte 12-15 g/oră. 2) În hemodializă viteza administrării se măreşte până la 17-22 g/oră, deoarece etanolul se dializează, sau se adaugă etanol în soluția de dializă în dializa peritonială (în concentrația 1-2 g/l de dializat).

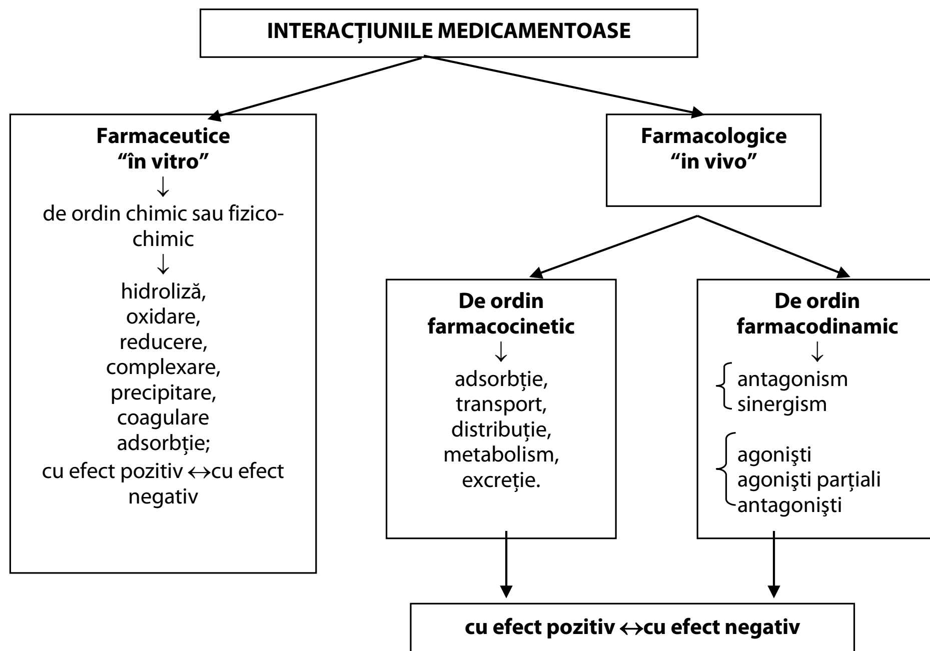
CERINȚELE DE BAZĂ FAȚĂ DE ANTIDOTURI

1.	Să se poată folosi în doze mari fără nici un pericol.
2.	Să acționeze asupra toxinei lichide sau solide, la temperatura corpului uman sau şi mai scăzută
3.	Să posede acțiune rapidă
4.	Să se lege cu toxina în mediul stomacului, seros, ce conține bilă şi alte sucuri, care se pot găsi în stomac.
5.	Acționând asupra toxinei, trebuie s-o lipsească de acțiune dăunătoare.

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE (IM)

MODIFICAREA CANTITATIVĂ ŞI/SAU CALITATIVĂ A EFECTELOR UNUI SAU A UNOR MEDICAMENTE SUB INFLUENȚA ALTUI SAU A ALTOR MEDICAMENTE

Motivația	- informația este numeroasă ce provoacă panică; - informația poate fi contradictorie; - nu orice interacțiune poate avea consecințe clinice; - prezintă dificultăți (îndeosebi cea farmaceutică şi farmacocinetică); - uneori este slab argumentată; - fiecare pacient administrează 4-5(pînă la 10 – şi mai multe preparate), inclusiv multe preparate combinate; - în ambulator se administrează un şir de preparate (analgezice, laxative, hipnotice etc.) despre care nu informează medicul; - pacienții consultă mai mulți medici; - bătrînii au necesitate de mai multe grupe de preparate.
Pot fi cauzate de	- substanțele active; - substanțele adjuvante; - produsele alimentare; - băuturile alcoolice; - plantele medicinale; - preparatul însăşi.
Rezultatul interacțiunii	- cu efect pozitiv, când creşte eficacitatea şi inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza utilizării raționale a asocierilor medicamentoase; - cu efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei; - cu efect potențial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacții adverse periculoase pentru pacient.



INTERACŢIUNILE FARMACEUTICE

Incompatibilităţile pentru soluţiile injectabile	- interacţiunea medicamentelor între ele; - interacţiunea medicamentelor cu soluţiile perfuzabile, folosite ca solvenţi sau diluanţi; - interacţiunea cu sistemele de perfuzie.
Erori tipice ce duc la interacţiuni farmaceutice	- nerespectarea regulilor de păstrare a preparatelor (termenul de valabilitate, t°C, sensibilitatea la lumină, aer – de exemplu, unele unguente, nifedipina etc.); - amestecul diferitor preparate într-o seringă sau în soluţii perfuzabile fără a cunoaşte incompatibilităţiile sau nerespectarea lor. Trebuie luate în consideraţie recomandările producătorului (firmei). Deoarece este imposibil de a cunoaşte toate incompatibilităţiile, este necesar de a evita pe cât e posibil asocierile necunoscute; - instabilitatea soluţiilor perfuzabile (soluţiile catecolaminelor ce stau un timp în contact cu aerul sau sunt supuse insolaţiei). De aceea e necesar ca acestea să fie administrate după prepararea ex tempore.

INTERACŢIUNILE FARMACODINAMICE

Scopurile	- amplificarea efectelor dorite; - completarea reciprocă a acţiunii interesate; - micşorarea efectelor adverse.
Asocierile antihiperten-sivelor	**A. Combinaţii raţionale:** - diuretic+beta-AB; - diuretic+IEC; - beta-AB+BCC dihidropiridinic; - BCC dihidropiridinic+IEC; **B. Combinaţii posibil raţionale:** - diuretic+blocant al receptorilor angiotensinici; - beta-AB+alfa-AB; - BCC+blocant AT/rec.; - BCC+agonist imidazolinic (moxonidina); - IEC+agonist imidazolinic; - diuretic+agonist imidazolinic; **C. Combinaţii posibile, dar mai puţin raţionale:** - diuretic+BCC; - Beta-AB+IEC **D. Combinaţii neraţionale:** - beta-AB+BCC (verapamil, diltiazem); - IEC+economisitoare de kaliu; - BCC dihidropiridinic+alfa-AB **E. Combinaţii cu raţionalitate neconcretizată:** - IEC+blocant AT-rec.; - BCCdihidropirdinic+BCC (verapmil, diltiazem); - IEC+alfa-AB
Asocierile antibioticelor:	**A. Raţionale (sinergism - sumaţie şi potenţiere)** - Peniciline + aminoglicozide; - Cefalosporine + aminoglicozide; - Vancomicină,ristomicină + aminoglicozide**;** **B. Raţionalitate discutabilă:** - Peniciline, cefalosporine + fluorchinolone; - Peniciline, cefalosporine + lincosamide; - Peniciline, cefalosporine + macrolide. **C. Neraţionale:** - Peniciline,cefalosporine + sulfamide; - Peniciline, cefalosporine + tetracicline; - Peniciline, cefalosporine + cloramfenicol; - Aminoglicozide +tetracicline, cloramfenicol, SA.

INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE (continuare)

Interacțiuni le nedorite (neintenționate), ce pot fi prevăzute	- diureticele + antiinflamatoarele nesteroidiene → micşorarea efectului diuretic; - diureticele + andiabeticele, antigutoasele→ diminuarea controlului diabetului zaharat sau gutei; - antiinflamatoarele nesteroidiene + β-adrenoblocantele→ micşorează efectul hipotensiv; - diureticele, laxativele + antiaritmicele → micşorarea efectului antiaritmic; - antidepresivele triciclice + M-colinomimeticele → reduc efectul M-colinomimeticului în glaucom; - glucocorticoizii + antidiabeticele→ fac dificil controlul glicemiei; - anticoagulantele indirecte + anticoncepționalele → diminuarea efectului anticoagulant prin creşterea factorilor coagulării.
Interacțiunile potențial periculoase	- diureticele tiazidice (hidroclortiazida etc.) şi de ansă (furosemid etc.) + glicozidele cardiace → ↑ toxicitatea glicozidelor din cauza hipokaliemiei şi hipercalciemiei; - furosemid+glucocorticoizi → hipokaliemie cu aritmii; - furosemid+aminoglicozide, vancomicină → creşte ototoxicitatea antibioticelor; - furosemid+AINS → ↓ efectului diuretic; - cefalosporine + aminoglicozide →↑nefrotoxicității; - cefalosporine +fluorchinolone →↑ nefrotoxicității, leucopenie; - aminoglicozide + miorelaxante, anestezice generale, analgezice opioide →↑ efectului miorelaxant; - aminoglicozide +polimixine, amfotericina B, vancomicina →↑nefrotoxicității; - lincosamide + miorelaxante, anestezice generale, analgezice opioide →↑ blocului neuro-muscular, riscului inhibiției şi stopului respirației; - izoniazida, paracetamol + alcool →↑ hepatotoxicității; - nitrofuranele + alcool →↑ insuportabilității alcoolului; - β-AB +glicozide cardiace→↑ acțiunii dromotrop-negative (reciproc); - β-AB + antidiabetice →↑ efectului hipoglicemiant, mascarea simptomelor; - β-AB +adrenomiemtice (adrenalina, noradrenalina, dobutamina) →↑ TA (excitarea alfa - receptorilor); - β -AB + verapamil →↑ efectelor negative asupra cordului; - IEC +preparate de kaliu, diuretice economisitoare de kaliu →↑ riscul hiperkaliemiei; - IEC + ciclosporină ↑ riscul hiperkaliemiei; - IEC +AINS →↓ efectului hipotensiv IEC; - glicozidele cardiace + aminofilina →↑ riscul de aritmii; - captopril + alopurinol →↑ toxicității alopurinolului; - α-β- AM + anestezice generale →↑ riscul aritmiilor din cauza sensibilizării receptorilor; - glucocorticoizii + AINS →↑ riscul ulcerigen; - analgezicele opioide + neuroleptice →↑ riscul inhibării reflexului respirației; - antiagregantele + warfarina →↑ riscul hemoragiilor.

INTERACȚIUNILE FARMACOCINETICE

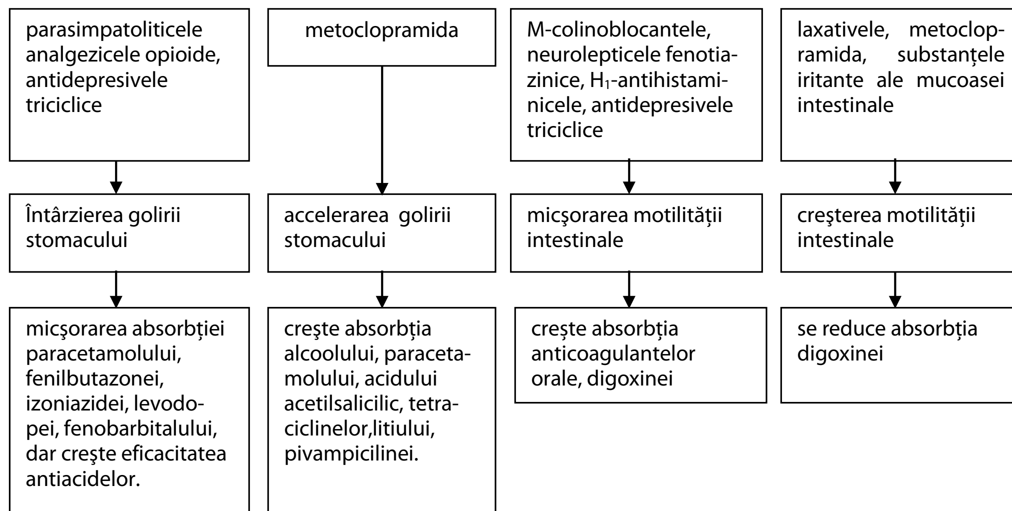
Substanțele medicamentoase îşi pot modifica farmacocinetica la nivelul:

- **absorbției,**
- **distribuției,**
- **metabolismului,**
- **excreției.**

INTERACȚIUNILE ASUPRA PROCESULUI DE ABSORBȚIE

Sensul	- Modificarea (creşterea sau micşorarea) cantității de substanță medicamentoasă absorbită sau mai exact a fracției absorbite (F) din doza totală (D), ceea ce poate influența substanțial biodisponibilitatea. - Modificarea (creşterea sau micşorarea) vitezei de absorbție
Cauzele	- modificările pH-ului sucurilor gastric şi intestinal; - formarea unor complexe mai uşor sau mai greu absorbabile; - modificarea transportului activ; - metabolizarea în mucoasa gastroinestinală sau de flora microbiană; - sindroamele de malabsorbție; - creşterea sau micşorarea motilității gastrointestinale; - modificarea circulației sanguine a mucoasei gastrointestinale.

MODIFICAREA MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE:



INTERACȚIUNILE LA NIVELUL DISTRIBUȚIEI

Sensul	- modificarea fluxului sanguin regional; - deplasarea de pe proteinele plasmatice şi tisulare; - masa şi afinitatea țesutului pentru medicament; - penetrarea prin bariere şi membrane (coef. de repartiție sânge şi țesut); - lipofilitatea, dimensiunile şi masa moleculară a subst.medicamentoase.

INTERACȚIUNILE REMEDIILOR MEDICAMENTOASE LA NIVELUL METABOLISMULUI

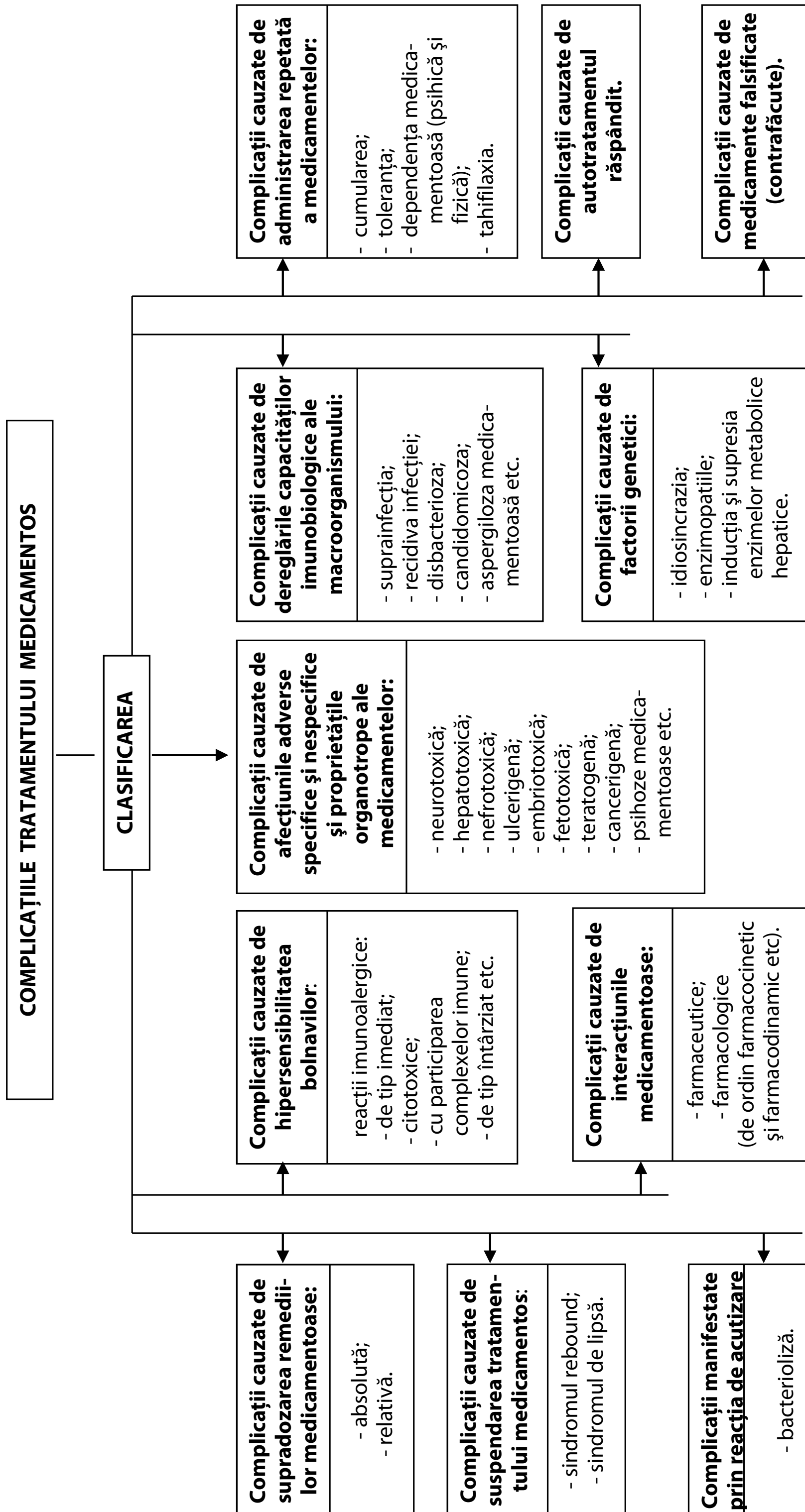
<table>
<tr><th colspan="3">A. Interacțiunile prin inducție enzimatică</th></tr>
<tr><td>Pot fi cauzate de:</td><td colspan="2">1) medicamente:
- fenobarbital şi alte barbiturice;
- anticonvulsivante (fenitoina, carbamazepina, cloral hidratul, primidona etc.);
- tranchilizante (diazepam, clordiazepoxid, meprobamat etc.);
- antihistaminice H_1 ;
- rifampicină;
- fenilbutazonă;
- tolbutamida etc.
2) substanțe chimice:
- clofenotan sau DDT, hexacloran;
- aditivi alimentari;
- benzopiren (din fumul de tutun);
- alcool, cafea etc.</td></tr>
<tr><td>Consecințele inducției:</td><td colspan="2">- creşterea metabolismului, respectiv- clearance-ului şi micşorarea concentrației plasmatice cu diminuarea sau anularea efectelor terapeutice;
- accelerarea metabolizării unor metaboliți endogeni (colesterolului, steroizilor, bilirubinei etc);
- formarea de metaboliți activi din substanța inițială neactivă cu beneficiu terapeutic sau cu risc de efecte toxice, precum şi de metaboliți cu efecte diferite de preparatul inițial;
- autoinducția substanței medicamentoase însăși.</td></tr>
<tr><th colspan="3">B. Interacțiunile prin inhibiție enzimatică.</th></tr>
<tr><td>Pot fi cauzate de</td><td>A. medicamente:
-cimetidină;
-sulfinpirazonă;
-cloramfenicol;
-eritromicină;
-fenilbutazonă;
-izoniazidă;
-alcool (intoxicație acută);
-ketokonazol.</td><td>B. plante medicamentoase:
- sucul grapefruit;
- Silybum marianum (silimarina sau carsil, legalon);
- Allium sativum (usturoi).</td></tr>
<tr><td>Consecințele inhibiției enzimatice</td><td colspan="2">- micşorarea clearance-ului şi creşterea concentrației plasmatice cu majorarea efectului terapeutic, dar mai frecvent apariția reacțiilor toxice;
- blocarea metabolizării unor metaboliți cu efecte benefice sau nefaste pentru pacienți.</td></tr>
<tr><td>Alte enzime implicate</td><td colspan="2">În afară de enzimele microzomiale oxidative pot fi implicate şi alte enzime:
- anticolinesterazicele, procaina, propanididul – blochează butirilcolinesteraza cu creşterea efectului suxametoniului (ditilinei);
- alopurinolul – inhibă xantinoxidaza – cu amplificarea efectului 6-mercaptopurinei, azatioprinei;
- IMAO - cresc efectul tiraminei;
- disulfiramul, metronidazolul, cloramfenicolul, cefalosporinele, sulfonilureicele antidiabeticele, sulfamidele etc. – blochează aldehiddehidrogenaza şi măresc efectul toxic al alcoolului (acetaldehidei).</td></tr>
</table>

INTERACȚIUNILE REMEDIILOR MEDICAMENTOASE LA NIVELUL METABOLISMULUI (continuare)

C. Influența asupra fluxului sanguin hepatic	
Substanțe le medicamentoase, ce se supun aşa numitului „primul pasaj hepatic”	- alprenololul, labetalolul, metoprololul, oxprenololul, propranololul; - morfina, pentazocina, fenacetina, acidul acetilsalicilic, salicilamida; - nitrații, lidocaina, verapamilul; - moracizina, hidralazina; - izoprenalina, rezerpina; - clorpromazina, imipramina, nortriptilina, metoclopramidă; - metiltestosteronul, aldosteronul, cortizonul.
Preparatele medicamentoase ce vor micşora fluxul hepatic	- norepinefrina, epinefrina, dopamina în doze mari; - indometacina; - cimetidina, ranitidina; - labetalolul, propranololul. Vor reduce şi metabolismul substanțelor ce se supun ”primului pasaj hepatic”.
Remediile ce măresc fluxul hepatic	- izoprenalina, salbutamolul, dopamina în doze mici; - fenobarbitalul; - clonidina, fentolamina etc., Vor micşora concentrația plasmatică a aceloraşi preparate.

INTERACȚIUNILE REMEDIILOR MEDICAMENTOASE LA NIVELUL EXCREȚIEI

A. filtrația glomerulară şi volumul urinei	- procesul de intensificare a acestora este utilizat în tratamentul intoxicațiilor (diureza forțată) cu toxice dializabile; - unele medicamente (antiinflamatoarele nesteroidiene) micşorează filtrația glomerulară prin inhibiția sintezei prostaglandinelor și astfel pot diminua eliminarea substanțelor dializabile;
B. pH-ul urinei	- la un pH alcalin se intensifică eliminarea acizilor slabi (barbiturice, salicilați, sulfamide, acid para-aminobenzoic etc.); - la un pH acid creşte eliminarea bazelor slabe (chinidină, trimetoprim, amfetamină); - în sportul de performanță, administrarea amfetaminei ca doping poate fi maschată prin utilizarea $NaHCO_3$; amfetamina în mediul alcalin, ca bază se reabsoarbe, acționează mai îndelungat, iar concentrația ei în urină nu se determină.
C. secreția tubulară	- secreția indometacinei, sulfinpirazonei, metotrexatului, penicilinelor, tiazidelor, anabolicelor steroidiene este blocată de probenecid cu creşterea concentrației lor sangvine; - spironolactona inhibă secreția distală a digoxinei cu majorarea concentrației plasmatice; - indometacina, fenilbutazona, acidul acetilsalicilic micşorează eliminarea penicilinelor; - furosemidul blochează secreția aminoglicozidelor, ampicilinei, cefalosporinelor cu potențarea efectelor nefrotoxice; - chinidina reduce de 2 ori secreția digoxinei; - corticosteroizii pot creşte secreția salicilaților, iar la întreruperea administrării glucocorticoizilor salicilații se rețin în organism.
D. reabsorbția tisulară	- tiazidele cresc reabsorbția litiului.


COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS
CLASIFICAREA
Complicații cauzate de supradozarea remedii-lor medicamentoase:
- absolută;
- relativă.
Complicații cauzate de suspendarea tratamen-tului medicamentos:
- sindromul rebound;
- sindromul de lipsă.
Complicații manifestate prin reacția de acutizare
- bacterioliză.
Complicații cauzate de hipersensibilitatea bolnavilor:
reacții imunoalergice:
- de tip imediat;
- citotoxice;
- cu participarea complexelor imune;
- de tip întârziat etc.
Complicații cauzate de interacțiunile medicamentoase:
- farmaceutice;
- farmacologice (de ordin farmacocinetic și farmacodinamic etc).
Complicații cauzate de afecțiunile adverse specifice și nespecifice și proprietățile organotrope ale medicamentelor:
- neurotoxică;
- hepatotoxică;
- nefrotoxică;
- ulcerigenă;
- embriotoxică;
- fetotoxică;
- teratogenă;
- cancerigenă;
- psihoze medicamentoase etc.
Complicații cauzate de dereglările capacităților imunobiologice ale macroorganismului:
- suprainfecția;
- recidiva infecției;
- disbacterioza;
- candidomicoza;
- aspergiloza medicamentoasă etc.
Complicații cauzate de factorii genetici:
- idiosincrazia;
- enzimopatiile;
- inducția și supresia enzimelor metabolice hepatice.
Complicații cauzate de administrarea repetată a medicamentelor:
- cumularea;
- toleranța;
- dependența medicamentoasă (psihică și fizică);
- tahifilaxia.
Complicații cauzate de autotratamentul răspândit.
Complicații cauzate de medicamente falsificate (contrafăcute).

REACȚII IMUNOLOGICE, CAUZATE DE MEDICAMENTE

Tipul reacției	*Preparatele*
Şoc anafilactic	vaccinurile, serurile, organopreparatele; penicilinele; procaina; acidul acetilsalicilic; ACTH; streptomicina; omnoponul; difenhidramina etc.
Boala serului	penicilinele; streptomicina; sulfamidele; serurile; hidralazina; heparina; fenitoina; salicilații; chinina etc.
Manifestările cutanate	sulfamidele, penicilinele, bromurile, iodul şi sărurile lui, barbituricele, salicilații, fenitoina, aminofenazona, fenilbutazona, fenacetina, PAS etc.
Astmul bronşic	salicilații; serurile; antibioticele; preparatele iodului; bromurile; antihistaminicele; sulfamidele; nitrofuranele; vitamina B_1 etc.
Rinitele alergice	antibioticele etc.
Trombocitopeniile	AINS; antihistaminicele; antidepresivele; barbituricele; metilxantinele.
Anemiile hemolitice, imunoalergice	chinina; clorpromazina; metildopa; fenacetina; penicilinele; rifampicina; sulfamidele; antidiabeticele orale.
Anemiile aplastice	cloramfenicolul; fenilbutazona; trimetadiona; sulfamidele; antidiabeticele orale; compuşii aurului; acetazolamida; carbamazepina; chinidina; metaciclina etc.
Agranulocitoza	sulfamidele; aminofenazona; metamizolul sodic; clorpromazina; PAS; cefalosporinele; compuşii aurului; co-trimoxazolul + ampicilina.
Panmieloftiza	cloramfenicolul; compuşii aurului.
Idiosincrazia	chinina; primachina; clorochina; chinidina; sulfamidele; nitrofuranele; analgezicele antipiretice; antituberculoasele (PAS, izoniazida); cloramfenicolul; amfotericina B; vitamina K etc.

PREPARATELE CARE PROVOACĂ FRECVENT REACȚII ALERGICE

Manifestările cutanate	Şocul anafilactic	Boala serului
Penicilinele	Vaccinurile	Penicilinele
Streptomicina	Serurile	Streptomicina
Iodul şi sărurile lui	Hidrolizatele	Sulfamidele
Bromurile	Preparatele organice	Metiltiouracilul
Barbituricele	Iodul şi sărurile lui	Tiamazolul
Salicilații	Procaina, tetracaina etc.	Serurile
Fenitoina	Vitamina B_1	Hidralazina
Aminofenazona	ACTH	Heparina
Chinina	Acidul acetilsalicilic	Iodul şi sărurile lui
Cloral hidratul	Streptomicina	Fenilbutazona
Antipirina	Difenhidramina	Salicilații
Fenilbutazona	Pantoponul	Chinidina
Fenacetina	PAS-ul	
PAS-ul	Sulfamidele	

CLASIFICAREA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE TERATOGENE

Foarte periculoase	Periculoase	Convențional periculoase
Talidomida Antagoniştii acidului folic (metotrexat) Androgenii (testosteron, metiltestosteron etc.).	Remediile alchilanle (novembitol. ciclofosfamida, tiofosfamida etc.). Antagoniştii purinelor (6-mercaptopurina). Antagoniştii pirimidinelor (5-fluordezoxiuridina). Antibioticele anticanceroase (actinomicina, bruneomicina etc.). Alcaloizii anticanceroşi (colchicina, vinblastina). Antiepilepticele (fenitoina). Antidiabeticele orale (butamida, clorpropaimida etc.).	Antibioticele (tetraciclinele, cloramfenicol, streptomicina, penicilinele). Sulfamidele. Androgenii (testosteron, metiltestosteron etc.). Derivații nitrofuranului (furadonina, furazolidon). Antimalaricele (chinina, clorochina, chingamina). Glucocorticoizii (hidrocortizon, triamcinolona). Salicilații Antihistaminicele Analgezicele opioide (morfina, codeina). Anestezicele generale inhalatorii (halotan, eter, protoxid de azot). Hipnoticele (fenobarbital). Anticoncepționalele (infecundina). Progesteronul. Estrogenii.

DOZELE ECHIVALENTE A FENOBARBITALULUI PENTRU TRATAMENTUL SINDROMULUI DE SUSPENDARE, LEGAT DE SISTAREA BRUSCĂ A ADMINISTRĂRII REMEDIILOR SEDATIV-HIPNOTICE (mg)

Preparatele	**Doza sedativ-hipnotică**	**Doza echivalentă de fenobarbital**
Baibituricele		
butabarbital	60	30
amobarbital	100	30
pentabarbital	100	30
Alte preparate sedativ-hipnotice		
cloral hidrat	500	30
meprobamat	400-600	30
Benzodiazepinele		
clordiazepoxid	100	30
diazepam	50	30
oxazepam	100	30

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A UNOR SUBSTANȚE, CE PRODUC DEPENDENȚĂ MEDICAMENTOASĂ

Preparatele	***Dependența psihică***	***Dependența fizică***	***Toleranța***	***Acte antisociale în timpul***	
				utilizării	***abstinenței***
Opiul	+ + + +	+ + + +	+ + + +	–	+ + +
Morfina şi analogii ei	+ + + +	+ + + +	+ + + +	–	+ + +
Codeina	+	+ +	+ +	–	+
Trimeperidina	+ + +	+ +	+ + +	–	+ +
Barbituricele	+ + + +	+ + + +	+ +	+ + +	+ + +
Cocaina	+ + + +	–	–	+ + + +	+ + +
Alcoolul etilic	+ + + +	+ + + +	+ +	+ + + +	+ + + +
Marijuana (plan, anaşa, haşiş)	+ +	+	–	+ + +	+ +

Notă: Semnul (+) *– manifestarea efectului; semnul* (–) *– absența efectului.*

ENZIMOPATIILE LA UTILIZAREA MEDICAMENTELOR

Starea ereditară	*Localizarea defectului*	*Medicamentul sau factorul provocator*	*Manifestările clinice*
Acatalazia	țesuturile	apa oxigenată	La prelucrarea plăgii cu H_2O_2 nu se formează spumă. Țesuturile se necrotizează
Deficitul alcool-dehidrogenazei	ficatul	alcoolul	Toleranță sporită la alcool
Coreea Huntington	encefalul	levodopa	Emfizem pulmonar, ciroză hepatică
Deficitul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	eritrocitele	antimalaricele, sulfamidele, nitrofuranele, analgezicele antipiretice	Hemoliză (anemie hemolitică acută)
Deficitul pseudo-colinesterazei	plasma	suxametoniul	Apnoe respiratorie şi paralizie îndelungată a musculaturii striate (până la 0,5 ore şi mai mult)
Hiperpirexia malignă (defect în metabolismul Ca^{2+} în musculatura striată)	reticolul sar-coplasmatic	anestezicele inhalatorii (halotanul, eterul, protoxidul de azot)	Hipertermie, rigiditate musculară, moarte în rezultatul stopului cardiac
Paralizia periodică	membrana celulară	insulina, epinefrina	Paralizii
Porfiria hepatică	ficatul	barbituricele, aminofenazona, antidiabeticele orale, clordiazepoxidul, derivații sulfonilureei, fenitoina, anticoncepționalele orale	Accese acute (stări de nelinişte, halucinații)

CARACTERUL INFLUENȚEI REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ASUPRA METABOLISMULUI VITAMINELOR

Metabolismul vitaminei şi caracterul modificării lui	*Remediile medicamentoase*
1. Metabolismul vit. B_6, folaților şi vit.B_{12}	
a) intensifică metabolismul vitaminei B_6 sau intervin ca antagonişti ai metabolismului acestei vitamine;	Hidralazina, D-penicilamina, levodopa, contraceptivele orale, cicloserina;
b) intensifică utilizarea folaților;	Metotrexatul, fenitoina, fenobarbitalul, aminofenazona, triamterenul, sulfasalazina, acidul acetilsalicilic,
c) inhibă absorbția vitaminei B_{12};	Biguanidele (metformina, fenformina), PAS, colestiramina, clorura de kaliu;
d) deregleazǎ metabolismul normal al vitaminei B_6, folaților şi B_{12} datorită acțiunii toxice directe asupra tubului digestiv, hemopoiezei şi ficatului.	Alcoolul etilic.
2. Insuficiența vitaminei C în țesuturi.	Alcoolul (alcoolismul cronic), anorexigenele, anticonvulsivantele, tetracilinele, acidul acetilsalicilic.
3. Asupra metabolismului vitaminei K	
a) inhibă sinteza de către microorganismele intestinului;	Antibioticele.
b) diminuează absorbția vitaminei;	Uleiurile minerale, colestiramina.
c) micşorează utilizarea vitaminei.	Anticoagulantele indirecte.

COMPLICAȚIILE CAUZATE DE ACȚIUNEA ADVERSĂ ŞI TOXICĂ SPECIFICĂ SAU NESPECIFICĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE

Tipul complicației	*Preparatele*
Neurotoxică: - convulsii - depresii - dereglări psihice - nevrite periferice - ototoxicitate - atrofia nervilor oculari	- analepticele (pentetrazolul, bemegridul etc), derivații pirazolonei la administrarea intravenoasă; supradozarea anestezicelor locale; injectarea intrarahidiană a penicilinelor, dihidro-streptomicinei, stricninei; supradozarea unor colinomimetice, anticolinesterazice; - hipnoticele; neurolepticele; tranchilizantele; anestezicele generale; rezerpina; - în intoxicații cu atropină, digitalice; tratament indelungat cu diuretice; - sulfamidele; nitrofuranele; - aminoglicozidele; - enteroseptolul; mexaza; mexaformul; intestopanul; acidul nalidixic.
Hepatotoxică - colestază, icter - steatoză - hepatită	- clorpromazina şi derivații ei; anabolizantele steroidiene; estrogenii; androgenii; tetraciclinele; co-trimoxazolul; eritromicina etc; - unitiolul; cloralhidratul; barbituricele; alcoolul etilic; antibioticele; corticosteroizii; antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS); - indometacina, nitrofuranele, fenilbutazona, halotanul, anti-concepționalele, sulfamidele, amfotericina B, metotrexatul etc;
Nefrotoxică: - insuficiență renală acută - afecțiuni acute ale vaselor renale - hematurie - nefropatii - calculi renali - dereglarea diurezei (frecvența cu eforturi şi iritație) - retenția urinei	- sulfamidele; compuşii aurului, bismutului, mercurului; aminoglicozidele; cefalosporinele; polimixinele; amfotericina B; indometacina; fenilbutazona; - antibioticele; sulfamidele; sărurile metalelor grele; - anticoagulantele indirecte; mai rar – salureticele; cefalosporinele; sulfamidele; penicilinele; barbituricele; salicilații; - penicilinele; cefalosporinele; aminoglicozidele; polimixinele; amfotericina B; fenacetina; paracetamolul; acidul acetilsalicilic; aminofenazona, fenilbutazona; - triamterenul; fenilbutazona; acetazolamida; alopurinolul; sulfamidele; vitamina D în doze mari; - sulfamidele; anticoagulantele; citostaticele; - M-colinoblocantele; ganglioplegicele; morfina; tranchilizantele; hipnoticele.
Ulcerigenă	- glucocorticoizii; AINS; rezerpina; tetraciclinele; sulfamidele; PAS; citostaticele; spironolactona.

AFECTAREA DIFERITOR ORGANE ŞI SISTEME

AFECȚIUNILE PIELII

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
1	2	3	4
Pruritul	Vitamina B_1, D_2; acidul nicotinic; barbituricele; opiații; cafeina; preparatele de beladonă; insulina; penicilinele; sulfanilamidele; compuşii Au; AINS.	În cazuri severe – sistarea administrării; schimbarea preparatului	Anamneza medicamentoasă.
Urticaria medicamenoasă.	Barbituricele; vitamina B_1; preparatele de digitală; brom, iod; substanțele radiopace; ce conțin iod; morfina; codeina; insulina; ACTH; camforul; penicilinele; grizeofulvina; sulfamidele; izoniazida; compuşii Au; AINS.	Remedii antihistaminice, calciu clorid.	Anamneza alergologică şi medicamentoasă.
Edemul Quinke (alergic)	Barbituricele; morfina; opiul; insulina; ACTH; vitamina B_1; substanțele ce conțin brom şi iod; penicilinele; streptomicina; sulfamidele; izoniazida; compuşii Au; formaldehida; tetraciclinele; arseniul.	Sistarea preparatului; remedii antihistaminice; în cazuri severe – epinefrină, glucocorticoizi; i/v; în edem pronunțat – furosemid.	Anamneza alergologică şi medicamentoasă.
Eritema discoidă	Barbituricele; sulfatiazona; fenotiazinele; efedrina; tetraciclinele; compuşii Au şi Hg; penicilinele, salicilații.	Schimbarea preparatului, calciu clorid.	_"_"_
Leziunile buloase.	Barbituricele, sulfamidele, iodurile; bromidele.	Sistarea sau schimbarea preparatului.	_"_"_
Exantema medicamentoasă.	Penicilinele; sulfamidele; izoniazida; barbituricele.	Sistarea sau schimbarea preparatului.	_"_"_
Exantema fixată.	Tetraciclinele; sulfamidele; chinina; clozepidul; aminofenazona; preparatele antihistaminice; salicilații.	Sistarea sau schimbarea preparatului.	_"_"_
Eritema exudativă polimorfă.	Sulfamidele; penicilinele; barbituricele; aminofenazona, acidul acetilsalicilic; AINS.	Sistarea imediată a preparatului, antibiotice cu spectru larg de acțiune; antihistaminice, în cazuri severe – glucocorticoizi.	_"_"_
Fotodermatita (în rezultatul acțiunii razelor solare)	Sulfamidele; fenotiazinele; tetracillinele; acidul paraaminosalicilic; amiodarona; AINS.	Protecția de insolație.	Evitarea insolației.
Eritema exudativă malignă (sindromul Stevens-Johnson)	Sulfamidele; barbituricele derivații acidului salicilic; pirazolonei şi alte AINS.	Suspendarea imediată a preparatului, antihistaminice, glucocorticoizi i/v, terapia de detoxicare, prelucrarea mucoasei bucale cu nitrofurane, KMnO4 aerosol de oxicort.	Elecția optimală a preparatelor; anamneza alergologică şi medicamentoasă.
Afecțiunile lichenoide cutanate.	Penicilinele; acidul paraaminosalicilic; aminofenazona; metildopa; chingamina; chinina; preparatele fenotiazinei; preparatele Hg, As; Au, Bi.	_"_"_	_"_"_

1	2	3	4
Necroliza epidermală toxică (sindromul Lajell)	Sulfamidele; penicilnele; streptomicina; barbituricele; clorpromazina; acetazolamida; aminofenazona; acidul acetilsalicilic şi alte AINS; alopurinolul.	Plasarea bolnavului sub cupolă; condiții strerile; doze masive de glucocorticoizi, în prezența focarelor de infecție – cefalosporine şi macrolide.	Elecția optimală a preparatelor; anamneza alergologică şi medicamentoasă.
Dermatita alergică de contact	Utilizarea topică (îndeosebi repetată) a medicamentelor, mai ales a antibioticelor, sulfamidelor, preparatelor antihistaminice, anestezicelor locale.	Suspendarea preparatului, topic – licvorul Burov, unguente, ce conțin glucocorticoizi.	Anamneza alergologică şi medicamentoasă, de evitat utilizarea repetată.
Eritemul nodular	Salicilații; sulfamidele; anticoncepționalele perorale; bromidele; iodurile; sărurile de Au.	Suspendarea (substituția) preparatului.	Anamneza alergologică şi medicamentoasă.

OSTEOPATIILE MEDICAMENTOASE

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
Osteoporoza glucocorticoidă	Preparatele hormonale glucocorticoide	Suspendarea imediată a glucocorticoizilor, administrarea anabolizantelor steroidiene, sărurilor de calciu	De evitat utilizarea glucocorticoizilor la predispoziția la osteoporoză (vârsta înaintată, alimentație insuficientă). Se indică alimentație proteică, anabolizante steroidiene, săruri de calciu
Osteoporoza tetraciclinică	Antibioticele tetraciclinice	Suspendarea preparatului	Tetracilinele nu se administrează gravidelor, mamelor ce alaptează şi copiilor până la 8 ani
Osteoporoza heparinică	Heparina	Sistarea administrării, protamină sulfat; anabolizante steroidiene; săruri de calciu	Evitarea utilizării îndelungate a dozelor mari de heparină bolnavilor imobilizați la pat.

LEZIUNILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
1	2	3	4
Dereglările motilității esofagului.	Colinoliticele.	Sistarea administrării; micşorarea dozelor; în cazuri severe – M-coli-nomimetice; remedii anticolinesterazice.	Dozarea optimală.
Ulcerul gastric şi duodenal	Glucocorticoizii, AINS, acidul acetilsalicilic, fenilbutazona indometacina, rezerpina, sulfamidele, tetraciclina, acidul paraaminosalicilic, citostaticele, spironolactona.	Sistarea (substituirea) preparatului; trecerea la administrarea parenterală; tratament antiulceros simptomatic.	Anamneza ulceroasă minuțioasă. Indicații absolute (stricte) pentru administrare; utilizarea preparatului după masă.

1	2	3	4
Candidomicoza esofagului	Glucocorticoizii, imunodepresivele, antibioticele.	Sistarea preparatului, utilizarea locală a nistatinei, clătirea cavității bucale cu romaniță, natriu hidrocarbonat, vitamine; transfuzii sanguine.	Administrarea preparatului după indicații stricte; îngrijirea minuțioasă şi tratamentul maladiilor țesuturilor moi a cavității bucale.
Ulcerul esofagului	AINS	Suspendarea preparatului.	De administrat AINS cu cantități suficiente de lichid
Hemoragiile gastrointestinale	Heparina, anticoagulantele indirecte, AINS	Sistarea preparatului; antagoniştii anticoagulantelor, transfuzii de masă trombocitară; vitaminele C şi P.	Anamneza medicamentoasă şi ulceroasă minuțioasă controlul sistemului de coagulare a sângelui.
Steatoreea	Administrarea perorală a aminoglicozidelor, tetracilclinelor, cloramfenicolului.	Sistarea tratamentului, substituirea, trecerea la administrarea parenterală a antibioticelor; vitamine	Anamneza minuțioasă a stării tractului digestiv; anamneza medicamentoasă.
Leziunile alergice a intestinului subțire (diaree, dereglări de permeabilitate)	Antibioticele (penicilinele, aminoglicozidele, cefalosporinele)	Măsuri antialergice	Anamneza alergologică şi medicamentoasă
Rectocolita pseudomembranoasă	Clindamicina, lincomicina, beta - lactaminele, AINS	Vancomicina, metronidazolul, colesteramina, corecția balanței hidrosaline, administrare de lichid	Indicații stricte pentru administrarea medicamentelor
Disbacterioza (stafilococică, candidomicoza, aspergiloza)	Antibioticele, sulfamidele, nitrofuranele, remediile antituberculoase, glucocorticoizii.	Sistarea preparatului, antibiotice, ce acționează etiotrop (nistatina, levorina, amfotericina B)	Indicații stricte pentru administrarea medicamentelor
Enterocolitele	Tetraciclinele, cloramfenicolul, cefalexina, neomicina, eritromicina, co-trimoxazolul, preparatele Au	Suspendarea preparatului	Investigarea stării tractului digestiv
Colita eozinofilică acută	Naproxenul, preparatele Au	Suspendarea preparatului	Investigarea stării tractului digestiv, analiza sângelui, funcției ficatului
Constipațiile	Opiații, colinoliticele, antacidele (carbonatul de Ca, hidroxidul de Al; almagelul)	Modificarea regimului alimentar; remedii laxative.	
Diminuarea motilității gastrice şi intestinale	Ganglioblocantele, colinoliticele, antidepresivele triciclice; analgezicele opioide, clonidina, vincristina, miorelaxantele	Micşorarea dozelor; M-colinomimetice, remedii anticolinesterazice.	Investigarea stării tractului digestiv. Supravegherea bolnavilor
Pancreatitele	Corticosteroizii, ACTH, estrogenii, diureticele, salazosulfapiridina, citostaticele, anticoagulantele, indometacina, AINS, doze mari de vit. D, ranitidina, cimetidina, azatioprina, 6-mercaptopurina, metildopa	Suspendarea preparatului. Vezi: pancreatita	Control sistematic al conținutului amilazei în sânge şi urină

DEREGLĂRILE TROMBOPOEZEI

Tipul şi mecanis-mul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Trombocito-penia toxică	Citostaticele, cloramfenicolul, sulfamidele, ciclosporina, AINS, în special fenilbutazona, oxifenilbutazona, valproatul de Na, heparina	Sistarea administrării sau micşorarea dozei. În hemoragii masive – transfuzii de masă trombocitară proaspătă; hemostaza locală, corticosteroizi, vitaminele B_6, B_{12}, acid folic.	Controlul hematopoiezei în procesul tratamentului
Trombocito-penia imunoalergică	Chinidina, chinina, metildopa, sulfamidele, ajmalina, co-trimoxazolul, rifampicina, acidul acetilsalicilic, acidul mefenamic, derivații pirazolonei, sulindac şi alte AINS; hidroclortiazida, heparina, sărurile de Au, digitoxina, fenitoina, fenilbutazona.	Sistarea administrării; corticosteroizi, transfuzii de masă trombocitară şi sânge proaspăt citrat.	Anamneza imunoalergică minuțioasă. Controlul numărului trombocitelor
Modificarea funcției tromboci-telor fără scăde-rea numărului lor cu dereglarea he-mostazei; trombocitopatia	AINS, antihistaminicele, antidepresivele, barbituricele, metilxantinele (cafeina, teobromina, aminofilina).	Sistarea administrării sau scăderea dozei în dependență de gravitatea leziunii şi maladiei de bază.	
Trombocitoza	Vinblastina, vincristina.	–"–"–	

DEREGLĂRILE LEUCOPOEZEI

Tipul şi mecanis-mul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Leucopeniile şi agranulocito-zele toxice	Citostaticele, fenotiazinele, sulfamidele; tireostaticele, cloramfenicolul, metildopa, alopurinolul, azatioprina, ritodrina, AINS, preparatele Au, ranitidina, metoclopramida.	În forme uşoare micşorarea dozei sau sistarea temporară a administrării; în cele severe – suspendarea; în agranulocitoză – glucocorticoizii; vit. B_6, B_{12}; acidul folic, transfuzii de sânge, masă leucocitară. Pentru profilaxia infecției – antibiotice.	Control sistematic al sângelui. Administrarea paralelă cu cito-staticele a gluco-corticoizilor.
Limfopenia şi eozinopenia	Glucocorticoizii, preparatele Au, roentghenterapia.	Micşorarea până la sistarea completă a administrării glucocorticoizilor. Preparatele chimioterapice, gamaglobulină, radioprotectori.	Controlul sângelui.
Agranulocitoza alergică	Sulfamidele, aminofenazona, metamizolul, clorpromazina, acidul paraaminosalicilic, preparatele Au, co-trimoxazol + ampicilina, cefalosporinele.	Sistarea administrării medica-mentelor; glucocorticoizi; în infecții – antibiotice corespunzătoare, transfuzii de masă leucocitară; transplant de măduvă osoasă; vitaminele B_6, B_{12}, acidul folic.	De evitat contactul bolnavului cu medicamentul, ce a produs leucopenie.
Leucocitoza	Glucocortocoizii, sulfamidele, preparatele Au.	Formele uşoare nu necesită tratament; în formele grave – sistarea preparatelor respective.	

DEREGLĂRILE ERITROPOEZEI

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
Anemia hemolitică imunoalergică	Chinidina, clorpromazina, metildopa, fenacetina, penicilinele, rifampicina, sulfamidele, chinina, sulfamidele antidiabetice, AINS.	Sistarea administrării preparatului. La dezvoltarea crizei hemolitice – glucocorticoizi; în anemia severă – masă eritrocitară; în colaps – substanțe cardiovasculare.	Anamneza imunoalergică minuțioasă
Anemia hemolitică în hemoglobinopatii	Sulfamidele	Sistarea administrării preparatelor, în timpul crizei – glucocorticoizi.	Anamneza imunoalergică minuțioasă
Anemia megaloblastică foliodeficitară	Antagoniştii acidului folic (metotrexat), hipnoticele (fenobarbital), nitrofuranele, anticoncepționale orale.	Sistarea administrării preparatelor.	Utilizarea neantagoniştilor acidului folic.
Anemia megaloblastică B_{12}-deficitară	Acidul paraaminosalicilic, neomicina.	Ciancobolamina, folicobalamina, vitohepat.	
Anemia feriprivă – în rezultatul hemoragiilor gastrice latente	Salicilații, fenilbutazona, rezerpina, cafeina, glucocorticoizii.	Sistarea administrării; utilizarea parenterală a preparatelor de Fe.	Anamneza minuțioasă a tractului digestiv. Control stării mucoasei gastrice şi sângelui.
Anemia hemolitică enzimopatică (insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei)	Cloramfenicolul, streptomicina, sulfamidele, chinina, acidul paraaminosalicilic, aminofenazona, metamizolul, acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, chingamina	Sistarea preparatului; transfuzii de sânge proaspăt şi masă eritrocitară	Anamneza genetică minuțioasă
Anemia hemolitică toxică	Fenacetina, sulfamidele, indometacina, alopurinolul, azatioprina, alopurinolul+azatioprina; AINS.	Sistarea preparatului; transfuzii de sânge proaspăt şi masă eritrocitară	Control hematologic minuțios
Anemia aplastică	Cloramfenicolul, fenilbutazona şi alte AINS; hexamidina, trimetina, sulfamidele, tolbutamida, clorpropamida, compuşii aurului, acetazolamida, clordiazepoxidul, carbamazepina, chinidina, metaciclina.	Sistarea imediată a preparatului, transfuzii de sânge proaspăt, masă eritrocitară şi trombocitară; transplant de măduvă osoasă.	Control hematologic minuțios
Anemia sideroblastică	Acidul paraaminosalicilic, cicloserina, rifampicina.	Piridoxina	Preparatele vitaminei B_6

COAGULOPATIILE MEDICAMENTOASE

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Diatezele hemoragice, provocate de anticoagulantele directe.	Hepairna	Protamina sulfat.	Controlul timpului de coagulare a sângelui.
Diatezele hemoragice, provocate de anticoagulantele indirecte.	Derivații cumarinei şi indandionei (acenocumarol etc.).	Sistarea administrării sau micşorarea dozei.	Controlul protrombinei şi prezența eritrocitelor în urină.
Diatezele hemoragice, produse de fibrinolitice.	Fibrinolizina, streptoliaza, streptodecaza, urochinaza.	Sistarea administrării la apariția primelor simptome; inhibitorii fibrinolizei.	Excluderea factorilor, ce favorizează fibrinoliza.
Fibrinoliza medicamentoasă	Epinefrina, acidul nicotinic.	Inhibitorii fibrinolizei: (atropina, aprotinina, pantripina).	
Tromboza şi emboliile	Glucocorticoizii, fenotiazina, glucoza (i/v), soluții hipertone (i/v), vit. K, sistarea bruscă a heparinei, utilizarea glicozidelor cardiace şi diureticelor	Heparina, anticoagulantele indirecte, fibrinoliticele	Administrarea adecvată a soluțiilor i/v cu diluarea corespunzătoare; utilizarea antiagre-gantelor; anticoagulantelor indirecte
Vasculita hemoragică	Penicilinele, tetraciclinele, preparatele Au, fenilbutazona şi alte AINS, chinina.	Sistarea administrării; glucocorticoizi, remedii antihistaminice	Supravegherea permanentă a bolnavilor; anam-neza imunoalergică minuțioasă

PANCITOPENIA ŞI PANMIELOFTIZA MEDICAMENTOASĂ

Tipul şi mecanis-mul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Pancitopenia şi panmielopatia toxică.	Citostaticele, antimetaboliții, AINS.	Micşorarea dozei sau sistarea administrătii, glucocorticoizi, în prezența infecției – antibiotice, transfuzii de sânge proaspăt, transplant de măduvă osoasă.	Utilizarea după indicații stricte.
Pancitopenia şi panmielopatia imunoalergică.	Cloramfenicolul, preparatele Au.	Sistarea adminstrării; antihista-minice, glucocorticoizi, transfuzii de sânge proaspăt, transplant de măduvă osoasă, unitiol – în cazul leziunilor provocate de sărurile Au.	Administrare după indicații stricte; control al sângelui.

LEZIUNILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
1	2	3	4
Inhibiția respirației, ca rezultat al suprimării funcției centrului respirator.	Anestezicele generale, analgezicele opioide, hipnoticele, tranchilizantele, neurolepticele, magneziul sulfat.	Sistarea administrării; antagonişti specifici, în cazuri severe – ventilația asistată a plămânilor.	Anamneza medicamentoasă, utilizarea cu precauție a preparatelor la categoriile corespunzătoare de bolnavi; dozare corectă.
Inhibiția respirației în rezultatul blocadei neuromusculare.	Miorelaxantele, aminoglicozidele, magneziul sulfat, polimixinele.	Sistarea administrării; ventilația asistată a plămânilor, antagonişti specifici.	Anamneza medicamentoasă, utilizarea cu precauție a preparatelor la categoriile corespunzătoare de bolnavi; dozare corectă.
Stimularea respirației	Pentetrazolul, niketamida, bemegridul, teofilina, etimizolul, cafeina, adrenalina (doze mici), salicilații.	Sistarea administrării sau micşorarea dozei.	Alegerea optimală a dozei.
Hipertermia mucoasei nazale cu obturarea căilor nazale	Fentolamina, guanetidina, rezerpina, metildopa, ganglioblocantele, acidul aminocaproic.	După posibilitate micşorarea dozei, remedii atropinoide.	Alegerea optimală a dozei.
Uscăciunea mucoasei nazale	Atropina şi remediile atropinoide, clonidina.	După posibilitate micşorarea dozei.	Alegerea optimală a dozei.
Rinitele alergice	Penicilinele şi alte antibiotice, AINS	Antihistaminicele, α-adrenomimetice – picături nazale.	Anamneza alergică şi medicamentoasă.
Hemoragiile nazale	Anticoagulantele indirecte, sulfamidele, citostaticele, acidul acetilsalicilic, tolbutamida.	Optimizarea dozelor, preparatele vitaminei K, B, C; α-adrenomimetice în picături nazale.	Anamneza alergică şi medicamentoasă; optimizarea dozelor, alegerea rațională a preparatelor la utilizarea lor combinată.
Edemul laringian, modificarea vocii	Androgenii, anabolizantele steroidiene	Utilizarea rațională.	
Hemoptizia	Anticoagulantele, cloramfenicolul, acetilcisteina.	Optimizarea dozelor; preparatele vitaminei K, P, C; suspendarea preparatului.	
Bronhospasmul	Penicilinele, aminoglicozidele, cefalosporinele, acidul acetilsalicilic, preparatele iodului, bromului, fenilbutazona, indometacina, antihistaminicele, sulfamidele, nitrofuranele, vitamina B_1, β-adrenoblocantele, rezerpina, M-colinomimeticele, substanțele anticolinesterazice; AINS	Sistarea prepartului, antagonişti corespunzători (atropina). Vezi: "astmul bronşic"	Respectarea strictă a indicațiilor către administrarea medicamentelor, în special la utilizarea inhalatorie şi parenterală; anamneza minuțioasă (alergologică, medicamentoasă) a maladiei
Pneumoniile alergice	Penicilinele, streptomicina, sulfamidele, nitrofuranele, acidul acetilsalicilic, acidul para-aminosalicilic, AINS.	Sistarea preparatului, remedii simptomatice, în cazuri severe - glucocorticoizi, antihistaminice.	Anamneza minuțioasă şi respectarea strictă a indicațiilor.

1	2	3	4
Pneumoniile infecțioase (superinfecția endogenă şi exogenă)	Antibioticele, glucocorticoizii, citostaticele, metoxifluranul.	Suspendarea preparatului, antibiotic bactericid cu spectru larg de acțiune, scăderea treptată a dozei.	Supravegherea minuțioasă a bolnavilor, antibioti-cograma sputei, lupta cu infecția exogenă.
Pneumoniile cronice	Ganglioblocantele, nitrofuranele, fenitoina, oleomicina	Sistarea preparatului, glucocorticoizi, remedii simptomatice.	
Edemul pulmonar	Fenilbutazona, acidul acetilsalicilic, penicilinele, substanțe radiopace, dezoxi-corticosteron acetat, remediile hipertensive (epinefrina), barbituricele, opioidele.	Sistarea preparatului. Vezi: Edemul pulmonar.	Respectarea strictă a indicațiilor, cercetarea minuțioasă a bolnavului.
Emboliile şi trombozele pulmonare.	Anticoncepționalele orale; glucocrticoizii, ACTH, diureticele, fenotiazinele, sistarea bruscă a administrării anticoagulantelor, substanțele radiopace.	Sistarea preparatului. Vezi: embolii şi tromboze pulmonare.	Respectarea strictă a indicațiilor luând în considerație anamneza (vârsta senilă, maladii cardiace, hipochinezii).

LEZIUNILE RENALE

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
1	**2**	**3**	**4**
Glomerulonefri-tele acute cu caracter difuz şi în focar.	Serurile, vaccinurile, antibioticele (aminoglicozide), unele β-lactamine, cefaloridina, sulfamidele, procaina, fenilbutazona şi alte AINS.	Sistarea preparatului, doze mici de glucocorticoizi, antihistaminice, în hipertensiune pronunțată cu precauție remedii antihipertensive.	Anamneza imunoalergică minuțioasă, controlul sistematic al funcției renale.
Necroza simetrică corticală (totală sau parțială).	Preparatele, ce produc şoc alergic.	Sistarea preparatului, anticoagulante (heparina), în anurie – corespundere cu principiile generale de tratament a insuficienței renale acute.	Anamneza medi-camentoasă şi controlul funcției renale.
Necroza papilară.	Analgezicele antipiretice (salicilații; fenacetina, fenilbutazona), sulfamidele.	Suspendarea preparatului, remedii antimicrobiene, în anurie - în corespundere cu principiile generale de tratament a insuficienței renale acute.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale.
Insuficiența renală acută	Sulfamidele, preparatele Au, Bi, Hg; substanțele radiopace, aminoglicozidele, cefalosporinele, tetraciclinele, polimixinele, amfotericina B, propranololul, acidul aminocaproic, indometacina, fenilbutazona, ciprofloxacina.	Sistarea preparatului.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale.

1	2	3	4
Nefrita interstițială acută.	Salicilații, fenacetina şi alte AINS, meticilina, ampicilina, cefaloridina, cefaclorul, rifampicina, polimixinele, sulfamidele, furosemidul, fenindiona, alopurinolul, preparatele Li, difenilhidantoina, sărurile de Au.	Sistarea preparatului, în azotemie şi anurie în corespundere cu principiile generale de tratament a insuficienței renale acute.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale
Necroza renală	Preparatele Au, Bi, Hg; tolbutamida, fenilbutazona, rifampicina, penicilinele, perclorat de K, salicilații, tetraciclinele.	Suspendarea preparatului, dieta, corticosteroizi, hormoni anabolici, vitamine A, B_6, B_{12}; în edeme pronunțate – spironolactonă, triamteren.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale
Leziunile acute a vaselor renale.	Antibioticele, sulfamidele, sărurile metalelor grele.	Suspendarea preparatului, vitamine, glucocorticoizi, preparatele de Ca.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale
Hematuria	Mai des anticoagulantele indirecte, mai rar salureticele; cefalosporinele, sulfamidele, penicilinele, ciclofosfamida, barbituricele, salicilații.	Suspendarea preparatului, vitaminele K, C, P.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale
Nefropatiile produse de antibiotice	Antibioticele (peniciline, cefalosporine, aminoglicozide, polimixine, amfotericina B).	Sistarea preparatului, terapia nefrotropă, hormonii anabolici, vitamine A, B.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale
Nefropatiile sulfamidice	Sulfamidele.	Sistarea preparatului, lichid abundent slab alcalin, căldură în regiunea lombară.	Anamneza medicamentoasă, lichid abundent slab alcalin, evitarea substanțelor, ce acidifică urina.
Litiaza renală	Triamterenul, fenilbutazona, acetazolamida, alopurinolul, sulfamidele, doze mari de vitamina D.	Sistarea preparatului, corecția dietei şi regimului igienic; lichid abundent slab alcalin, în păstrarea funcției renale – profilaxia şi tratamentul infecțiilor cu antibacteriene (negram, furadonina, ampicilina, gramurin, cloramfenicolul, amicacina).	Anamneza medicamentoasă, lichid abundent, profilaxia hipochineziei, dieta corespunzătoare, controlul funcției renale.
Retenția de urină	M-colinoblocantele, ganglioblocantele, morfina, tranchilizantele, hipnoticele.	Sistarea preparatului, regim activ, colinomimetice (neostigmina, aceclidina)	Anamneza urologică minuțioasă şi controlul funcției renale la bărbați, mai ales la vârstă senilă.
Dereglările de micțiune (frecventă)	Sulfamidele, anticoagulantele, citostaticele.	Suspendarea administrării, terapia cistitei.	Anamneza medicamentoasă, control urologic.
Alte nefropatii	Fenacetina, acidul acetilsalicilic, aminofenazonă, paracetamolul, fenilbutazona şi alte AINS.	Sistarea preparatului, anabolizante, remedii antibacteriene.	Anamneza medicamentoasă şi controlul funcției renale.

LEZIUNILE HEPATICE

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Colestaza intrahepatică; icter.	Fenotiazinele (clorpromazina), anabolizantele steroidiene, estrogenii, androgenii, preparatele Au, tetraciclinele, co-trimoxazolul, clorpropamida, tiouracilul, eritromicina.	Sistarea preparatului, dieta calorică, terapia de infuzie, electroliți, glucoză, vitamine.	Anamneza medicamentoasă
Steatoza hepatică (hepatoza lipidică)	Unitiolul, cloralhidratul, morfină, corticosteroizii, barbituricele, ACTH, acidul orotic, alcoolul, antibioticele.	Sistarea preparatului, dieta calorică, vitamina B_{12}, aminoacizi, colina, metionina.	Anamneza medicamentoasă
Hepatita citolitică (cu manifestări a sindromului de citoliză)	α-metildopa, halotanul, indometacina, nitrofuranele, papaverina, pehexilina, fenilbutazona şi alte AINS, amfotericina B, labetalolul, alopurinolul.	Sistarea preparatului, terapia hepatoprotectoare (silimarina, esențiale etc.)	Anamneza hepatologică şi medicamentoasă, respectarea strictă a indicațiilor către utilizarea preparatelor
Hepatita mixtă (citolitică şi colestatică)	fenitoina, indometacina, metotrexatul, contraceptivele, fenilbutazona şi alte AINS, sulfamidele, amiodarona, hidralazina	Vezi: Hepatita citolitică	

LEZIUNILE SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
1	**2**	**3**	**4**
Hipotensiunea şi colapsul ortostatic.	Chinidina, nitroglicerina şi analogii ei, remediile antihipertensive (clonidina, α-metildopa, guanetidina, ganglioblocantele, neurolepticele, derivații fenotiazinei, inhibitorii MAO, preparatele acidului nicotinic, compuşii Au, aminofilina, magneziu sulfat.	Suspendarea preparatului, micşorarea dozei, la necesitate – remedii antihipotensive (noradrenalina, fenilefrina, efedrina).	Anamneza medicamentoasă, determinarea sensibilității, controlul administrării, instructajul bolnavilor, prezența remediilor antihipotensive.
Hipertensiunea, excitarea adrenoreceptorilor.	Substanțe, ce excită α- sau α,β-adrenoreceptorii (fenilefrina, adrenalina, xilometazolina, noradrenalina, fetanolul)	Suspendarea preparatului, α-adrenoblocantele.	Anamneza medicamentoasă şi determinarea reactivității organismului.
Spasmul vascular de origine miotropă.	Angiotenzinamida, izoturonul	Sistarea preparatului, spasmolitice cu acțiune miotropă.	Anamneza medicamentoasă şi determinarea reactivității organismului.

1	2	3	4
Şocul anafilactic.	Benzilpenicilina şi alte peniciline, procaina, aminoglicozidele, tetraciclinele, eritromicina, seruri curative, vaccinuri curative, vitaminele B_1 şi B_{12}; metamizolul, substanțe radiopace, ce conțin iod, AINS.	Sistarea preparatului, urgent – adrenalină 0,5-1 ml sol. 0,1% i/m; la necesitate – administrare repetată. După indicații i/v lent 0,1ml sol. 0,1% în 10-20 ml sol. glucoză 20%. Glucocorticoizi – parenteral, antihistaminice. În bronhospasm – aminofilină, oxigen.	Anamneza medicamentoasă şi imunoalergică minuțioasă Probele. Prezența remediilor pentru tratamentul şocului anafilactic. Supraveghere. Poziția Trendelenburg.
Retenția de electroliți şi H_2O (mărirea volumului sângelui circulant)	Preparatele antihipertensive (utilizarea îndelungată este însoțită de activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron). Remediile antiinflamatorii, ce inhibă sinteza prostaglandinelor (derivații pirazolonei, indometacina etc.). Preparatele mineralocorticoizilor şi glucocorticoizilor (doze mari, utilizarea îndelungată).	Sistarea sau micşorarea dozei; saluretice.	Dieta, limitarea sării de bucătărie, scăderea dozei. Anamneza medicamentoasă. Determinarea sensibilității. Prelucrarea şi respectarea minuțioasă a schemei de tratament.
Fenomenul de lipsă (suprimarea mecanismelor vasoconstrictorii la suspendarea bruscă).	Clonidina, β-adrenoblocantele.	Micşorarea treptată a dozei şi frecvenței utilizării preparatelor.	Întocmirea şi supravegherea minuțioasă a curei şi schemei de tratament.
Periarterita nodulară	Sulfamidele, tiouracilul, preparatele de iod, penicilinele, acidul paraaminosalicilic.	Suspendarea preparatului, glucocorticoizi.	Anamneza imunoalergică şi medicamentoasă minuțioasă; respectarea curei şi schemei de tratament.
Endarterita obliterantă	Sulfamidele, penicilinele, noradrenalina, β-adrenoblocantele.	Sistarea preparatului, spasmolitice, α-adrenoblocante.	Anamneza medicamentoasă; respectarea curei şi schemei de tratament.
Tromboflebita localizată	Antibioticele: ristomicina, vancomicina, morfociclina, glicociclina. Glucocorticoizii, substanțele radiopace, anticoncepționale orale.	Sistarea preparatului sau scăderea dozei	La administrarea intravenoasă - diluarea corespunzătoare cu spălarea ulterioară a venelor; anticoagulante.
Miocardita acută	Chinidina, procainamida, propranololul, fenilbutazona, metiltiouracilul, rezerpina, fluoruracilul der.cumarinei (biscumacetatul de etil).	Sistarea preparatului, doze mici de glucocorticoizi, vitamina B şi E, în fatigabilitatea miocardului – strofantină	Anamneza medicamentoasă şi imuno-alergică minuțioasă; respectarea curei şi schemei de tratament. După posibilitate de evitat utilizarea îndelungată a preparatului.

1	2	3	4
Angina pectorală	Rezerpina, hidralazina, fenotiazinele, izoniazida, preparatele de digitală, dozele masive de glucocorticoizi, remediile antimalarice (utilizarea îndelungată)	Sistarea preparatului; în angina pectorală – remedii antianginoase	Anamneza medicamentoasă şi control permanent al funcției cardiace
Infarctul miocardic	Preparatele, ce scad brusc TA – neurolepticele, ganglioblocantele, rezerpina, β-adrenoblocantele (la suspendarea imediată), morfina, atropina	Sistarea preparatului; terapia complexă a infarctului miocardic	Anamneza medicamentoasă şi supravegherea minuțioasă a bolnavilor
Dereglările ritmului şi frecvenței contracțiilor cardiace	Glicozidele cardiace, guanetidina, rezerpina, procainamida, ajmalina, β-adrenoblocantele, antagoniştii Ca, substanțele anticolinesterazice	Sistarea sau micşorarea dozei preparatului; după indicații – adrenomimetice, atropină	Anamneza medicamentoasă
Tahicardia	Substanțele M-colinolitice, β-adrenomimeticele	Sistarea sau micşorarea dozei preparatului; după indicații în tahicardia atropinică – fizostigmină, neostigmină, în tahicardia adrenergică – β-adrenoblocante. Substanțe sedative şi tranchilizante.	Anamneza medicamentoasă
Extrasistolia	Glicozidele cardiace, chinidina, adrenomimeticele, ce acționează asupra β-adrenoreceptorilor (adrenalina, izoprenalina); preparatele Ca	Remedii antiaritmice	Cercetarea minuțioasă a funcției cardiace; anamneza medicamentoasă şi ECG
Dereglările de conductibilitate ale cordului (blocurile)	Glicozidele cardiace, β-adrenoblocantele, chinidina, procainamida, preparatele, ce conțin K în doze mari, antagoniştii Ca (verapamil, diltiazem).	Sistarea preparatului, după indicații – atropină, adrenomimetice, ce excită β-adrenoreceptorii. În intoxicații cu glicozidele cardiace – unitiol, lidocaină.	Cercetarea minuțioasă a funcției cardiace; anamneza medicamentoasă şi ECG

AFECȚIUNILE OCULARE

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
1	2	3	4
Glaucomul	Corticosteroizii (dexametazona, betametazona), atropina.	Sistarea preparatului, corecția chirurgicală. Barbiturice şi inhibitorii carboanhidrazei; β-adrenoblocantele (local)	De respectat regulile de administrare şi sistare a preparatelor; sistematic de măsurat tensiunea intraoculară.
Glaucomul cu unghi închis	Atropina şi derivații ei, bronhodilatatoarele, antiparkinsonienele, antidepresivele (triciclice, tetraciclice), H_1-histaminoblocantele, benzodiazepinele.	Sistarea preparatului, fenilefrina	– "–"–
Cataracta	Corticosteroizii, retinoizii.	Sistarea preparatului, corecția chirurgicală	Cercetarea oftalmologică sistematică

1	2	3	4
Neuropatia optică edematoasă (edemul papilei nervului optic)	Corticosteroizii	Sistarea preparatului, scăderea progresivă a dozei	– "–"–
Retinopatia	Clorochina, corticosteroizii, hidroxiclorochina, etambutolul, colchicina, metronidazolul, indometacina, tamoxifenul, cisplatina, retonoizii (carotinoizii), aminoglicozidele.	Sistarea preparatului, micşorarea dozei	– "–"–
Scăderea acuității vizuale (amavroza chininică)	Chinina, atropina	Sistarea preparatului, micşorarea dozei	– "–"–
Tezaurismul corneei	Chinina, clorochina şi alte remedii sintetice antipiretice	Sistarea preparatului, micşorarea dozei	– "–"–
Uscăciunea ochilor – xeroftalmia	Atropina, retinoizii	Sistarea preparatului	– "–"–
Hiperemia conjuctivei	Epinefrina, atropina	Sistarea preparatului	– "–"–
Conjuctivitele, blefaritele	Epinefrina, retinoizii	Igiena ochilor şi pleoapelor, local – antibiotice (unguent de eritromicina), micşorarea dozei; sau sistarea retinoiziilor	– "–"–
Edemul macular	Adrenalina, vitamina A, steroizii, tetraciclinele	Sistarea preparatului	Cercetarea neuro-oftalmologică completă
Leziunile toxico-alergice a nervului optic (nevrite, edemul şi atrofia nervului optic)	Etambutolul, izoniazida, pirazinamida, acidul paraaminosalicilic, streptomicina, rifampicina, cloramfenocolul, tetraciclina, sulfamidele, preparatele As, gentamicina, chinina, clorochina, minoxidilul, perhexilen-maleat, rezerpina, glicozidele cardiace, amiodarona, nialamida, corticosteroizii, clorpropamida, infecundina, bisecurina, preparatele antitumorale (săruiile de platină), desferal, penicilamina (cuprenil).	Sistarea preparatului; vitaminele grupei B, steroizi anabolici	Controlul funcției excretorii a rinichilor, funcțiilor vizuale. Investigarea bolnavilor până şi după administrarea preparatelor

LEZIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ŞI PERIFERIC

Tipul şi mecanismul dereglării	*Preparatele*	*Tratamentul*	*Profilaxia*
Paresteziile	Chinolonele, streptomicina, sultiamul, metacvalonul, propranololul, fenilbutazona, ergotamina	Sistarea preparatului	Efectuarea sistematică a examenului neurologic cu examinarea clinică a bolnavului; electromiografia.
Neuropatia senzorială	Procarbazina, cisplatina, fenicolul, polimixinele, etionamida, ornidazolul, piridoxina, hidralazina, contraceptivele orale, talidomida	– "–"–	– "–"–
Neuropatia senzorial-motorie.	Vincristina, vinblastina, nitrofuranele, etambutolul, izoniazida, metronidazolul, emetina, cianat de Na, clorochina, hidantoinele, disulfiramul, antidepresivele, amiodarona, dizopiramida, perhexilena, sărurile de Au, indometacina, colchicina, tolbutamida, clorpropamida, carbimazolul, dapsona.	– "–"–	– "–"–
Neuropatia motorie	Antimicoticele, sulfamidele, clofibratul, cimetidina, preparatele de As	– "–"–	– "–"–
Sindromul malign neuroleptic	Fenitoina + remediile neuroleptice	– "–"–	– "–"–
Dereglările psihice, depresiile	Antiparkinsonienele, antiepilepticele, diureticele, hipotensivele cu acțiune centrală, H_2-antihistaminicele, corticosteroizii, AINS, β-blocantele.	Sistarea preparatului, individualizarea dozelor, controlul funcțiilor renale, hepatice, cardiace.	– "–"–

MALADIILE ȚESUTURILOR MOI ALE CAVITĂȚII BUCALE, CAUZATE DE DEFICITUL VITAMINELOR ŞI MICROELEMENTELOR

Maladia	**Cauza**
Cheilite şi glosite atrofice	insuficiența vitaminelor B_6 şi B_{12}.
Cheilite, glosite şi ulcerații în cavitatea bucală	deficitul acidului nicotinic (vitaminaPP).
Glosite atrofice dureroase şi ulcere aftoase	deficitul vitaminei B_{12} şi al acidului folic.
Gingivite dureroase şi hemoragice	deficitul vitaminei C.
Hemoragii bucale	insuficiența vitaminei K.
Dereglări epiteliale, glosite atrofice, cheilite angulare, ulcere şi candidoze orale	deficitul de Fe.

EFECTELE NEDORITE ŞI MALADIILE CAVITĂȚII BUCALE, PRODUSE DE MEDICAMENTE

Tipul şi mecanismul dereglării	***Preparatele***	***Tratamentul***	***Profilaxia***
1	**2**	**3**	**4**
1. Efectele directe a preparatelor			
Descuamarea superficială a mucoasei şi ulcerația ei	Acizii tari; soluțiile alcaline; remediile adsorbante; pastele de dinți; remediile pentru gargarismul cavității bucale.	Înlăturarea cauzei; gargarismul cavității bucale cu soluție salină hipotonă, administrarea analgezicelor.	
Congestia puternică a pielei feței, regiunii periorale şi mucoasei	Fenolul, nitrații; Ag; crezolul; acidul tricloracetic; etanolul; acidul acetilsalicilic.	Înlăturarea cauzei; gargarismul cavității bucale cu soluție salină hipotonă, administrarea analgezicelor; clătirea cavității bucale cu H_2O pentru diluarea soluțiilor concentrate.	De a manifesta multă prudență
Nevralgii superficiale	Gențian violet	Înlăturarea cauzei; gargarismul cavității bucale cu soluție salină hipotonă, administrarea analgezicelor; clătirea cavității bucale cu H_2O pentru diluarea soluțiilor concentrate.	
Ulcerația mucoasei obrajilor şi limbii	Izoprenalina (sublingual)	Înlăturarea cauzei; gargarismul cavității bucale cu soluție salină hipotonă, administrarea analgezicelor; clătirea cavității bucale cu H_2O pentru diluarea soluțiilor concentrate.	
Destrucția şi decalcificarea dinților	Sucurile din fructe (în cantități mari), acidul clorhidric, soluțiile acide a sărurilor de izoprenalină.	Înlăturarea cauzei; gargarismul cavității bucale cu soluție salină hipotonă, administrarea analgezicelor; clătirea cavității bucale cu H_2O pentru diluarea soluțiilor concentrate.	De a manifesta multă prudență
Colorarea dinților în culoarea: - **verde surie** - **brună surie** - **galbenă**	 Pastele fluorate Clorhexidina Tetraciclinele	Prelucrarea, curățirea mecanică dinților.	
Colorarea dinților	Fumatul, ceaiul, cafeaua, substanțele colorante, ce se conțin în alimente şi dulciuri.	În toate cazurile de colorare – curățirea mecanică aspră; pentru înălbirea dinților – soluție de H_2O_2 35% caldă se aplică pe suprafața dinților.	Profilaxia regulată a dinților; gargarismul cavității bucale.

1	2	3	4
2. Efectele în rezultatul acțiunii farmacologice			
Xerostomia (uscăciunea mucoasei cavității bucale)	Anticolinergicele; hipotensivele; antihistaminicele, antipsihoticele; anorexigenele, antitumoralele; simpatomimeticele; tranchilizantele; diureticele; antidepresivele heterociclice şi inhibitorii MAO (amitriptilina, clomipramina; nortriptilina; dezipramina etc.).	Gume de mestecat fără zahăr; saliva artificială (câte 1-5 picături); spălături glicerinice şi de lămâie, citrice) - acid citric - 12,5 g; alcool citric - 20 ml; glicerină - până la 100 ml; de la 5 la 10 ml în 100 ml H_2O pentru gargarismul sau câteva picături de soluție nediluată; acidul ascorbic şi glicerina pentru spălături (acid ascorbic - 15 g; flavoring - 5 ml, glicerină - până la 1000 ml) câte 5-10 ml la 100 ml H_2O sau câteva picături de soluție nediluată, componența flavoringului: ulei de cuişoare - 2 ml; mentol - 1 g; ulei de anason - 3 ml; ulei de coriță - 1 ml; alcool etilic 70% până la 100 ml; pentru gargarismul cavității bucale se utilizează soluție de 1% pilocarpină de 3-4 ori/zi; soluția se pregăteşte din calculul: 4 picături soluție 4% se amestecă cu 12 picături de H_2O; betanechol (preparat colinergic) - comprimate câte 5-10 mg sublingual.	
Prialismul - mărirea secreției glandelor salivare	Preparatele colinergice (pilocarpina); sărurile de Hg, iodurile; bromidele, ketamina; anticolinesterazicele (neostigmina).	Utilizarea M-colinoliticelor (apropina); antidoturi; gargarism cu soluții astringente.	
Durerile în glandele salivare	Bretiliul, guanetidina, metildopa, betanidina, clonidina.	Suspendarea preparatului, analgezice.	
Sialoza - mărirea glandelor salivare	Fenilbutazona, oxifenilbutazona, iodurile; insulina; izoprenalina; metildopa; warfarina; fenotiazinele; tiouracilul; tiocianatul; calciu clorid, sulfamidele.	Suspendarea preparatului.	
Disgeuzia (modificarea senzațiilor gustative), ageuzia (pierderea totală a gustului); modificarea mirosului	D-penicilamina, grizeofulvina, metronidazolul, remediile antidiabetice (metformina, fenformina).	Suspendarea preparatului.	

1	2	3	4
Suprainfecția (bacteriană, virală; candidomicoza)	Corticosteroizii, clorpromazina, imipramina, fenotiazinele, antibioticele (cloramfenicolul, tetraciclina); preparatele antitumorale (citostaticele); imunodepresivele (azatioprina).	Suspendarea preparatului; chimioterapia suprainfecției bacteriene cu antibiotice în dependență de sensibilitatea lor (peniciline, cefalosporine, metaciclină, vancomicină, aminoglicozide); infecția virală (herpetică): aciclovir i/v sau local soluție 0,5%; idoxuridină; analgezicele locale; gargarism cu soluții de tetraciclină şi nistatină; creme parafinice şi minolinice umectate; terapia antifungică cu amfotericina B, nistatină (unguent de nistatină) levorină, protezele se pun în soluție 5% hexidină (5 ml la 100 ml H_2O).	Efectuarea măsurilor igienice cu utilizarea periuțelor de dinți moi; gargarisme frecvente a cavității bucale cu soluție salină hipotonă, sunt contraindicate: corticosteroizii; prelucrarea cu soluții antibacteriene şi soluție 0,2% de clorhexidină bigluconat de 4-6 ori/zi; local remedii analgezice, gel cu lidocaină sau lidocaină cu clorhexidină; periodic de clătit cu tetraciclină şi nistatină.
Înnegrirea limbii	Tetraciclinele, igiena insuficientă a cavității bucale.	Suspendarea preparatelor.	Gargarismul sistematic al cavității bucale, utilizarea periuțelor de dinți moi.
Mucozita	Preparatele antitumorale	Suspendarea preparatelor sau schimbarea lor cu alte metode de tratament.	
3. Efectele orale secundare.			
Dereglările hematologice (anemia aplastică; agranulocitoza; trombocitopenia) ce duc la leziuni secundare a cavității bucale: ulcerații hemoragice, infecțioase, necrotice a mucoasei	Citostaticele; antimicrobienele, analgezicele, diureticele; anticonvulsivantele, acidul acetilsalicilic şi alți salicilați.	Suspendarea imediată a preparatelor, hemotransfuzii; terapia antiinfecțioasă locală şi sistemică, utilizarea stimulatorilor leucopoezei.	Înainte de intervenții chirurgicale de culeș anamneza medicamentoasă, de determinat timpul de sângerare şi factorii de coagulare a sângelui.

1	2	3	4
Cheilitele, glositele atrofice; ulcerațiile aftoase în insuficiența vitaminei B_6 şi B_{12}, folaților	Hidralazina, D-penicilamina, levodopa, contraceptivele orale, cicloserina, preparatele ce intensifică metabolismul vitaminei B_6 sau antagonizează metabolismul acestor vitamine; metotrexatul, fenitoina, fenobarbitalul, aminofenazona, triamterenul, sulfasalazina, acidul acetilsalicilic, medicamentele ce majorează utilizarea folaților; biguanidele (metformina, fenformina), acidul paraaminosalicilic; colestiramina, kaliu clorid, preparatele ce deregleză absorbția vitaminei B_{12} Etanolul deregleză metabolismul normal a vitaminei B_6, folaților şi B_{12} din cauza acțiunii toxice directe asupra tractului digestiv şi ficatului.	Suspendarea preparatului.	Alimentație rațională.
Gingivitele edematoase, dureroase şi hemoragice în deficitul vitaminei C	Alcoolul (alcoolismul cronic); remediile anorexigene, anticonvulsivantele, tetraciclinele, acidul acetilsalicilic, preparatele ce micşorează depourile în țesuturi de vitamina C.	Suspendarea preparatului sau administrarea lor concomitentă cu vitamina C; administrarea preparatelor vitaminei C; tratamentul alcoolismului.	Alimentație rațională; citrice şi fructe.
Sângerarea gingiilor în deficitul vitaminei K	Antibioticele, ce deregleză sinteza vitaminelor de către microorganismele intestinului; uleiurile minerale, colestiramina, ce micşorează absorbția vitaminei; anticoagulantele cumarinice, ce micşorează utilizarea vitaminei K.	Suspendarea preparatului sau administrarea lor concomitentă cu vitamina K; utilizarea vitaminei K.	Alimentația rațională

1	2	3	4
Cheilitele, glositele şi ulcerațiile în cavitatea bucală în caz de deficit a vitaminei PP (acidul nicotinic)	Insuficiența vitaminelor B_6 şi B_{12}, acidului nicotinic.	Suspendarea preparatelor sau administrarea lor concomitentă cu vitamina PP; administrarea preparatelor vitaminei PP.	Alimentația rațională
Hipoprotrombinemia cu diateză hemoragică în cavitatea bucală	Salicilații; deficitul vitaminei K.	Suspendarea preparatului; administrarea vitaminei K.	Alimentația rațională
Nevralgiile şi paresteziile nervilor trigemen şi facial	Vincristina; (vinblastina, rozevina), cisplatina.	Suspendarea preparatelor	
4. Efectele cumulative			
Gingivitele şi afectările necrotice	Preparatele bismutului; mercurului, argintului, arseniului, aurului.	Suspendarea preparatelor; gargarismul cavității bucale; administrarea antidoturilor.	Măsuri igienice cu utilizarea periuțelor de dinți moi; gargarismul frecvent a cavității bucale; tratarea cariei.
5. Efectele preparatelor specifice			
Hiperplazia gingiilor	Fenitoina, contraceptivele orale.	Suspendarea preparatelor, uneori înlăturarea chirurgicală a surplusului de țesut.	
Pigmentația brună deschisă a mucoasei cavității bucale; hipertrofia gingiilor, inflamarea şi sângerarea lor	Anticoncepționalele orale, ce conțin estrogeni.	Suspendarea preparatelor.	
Hemoragiile peteşiale şi purpura mucoasei cavității bucale	Anticoagulantele.	De reglat doza preparatelor.	Înainte de intervențiile stomatologice de cules anamneza medicamentoasă.
Leucoplachia (stare precanceroasă), cancerul cavității bucale	Alcoolul, fumatul.	Înlăturarea factorilor excitanți; criochirurgia; intervenții chirurgicale, radioterapie; chimioterapie.	Control sistematic.
Gingivostomatitele alergice, ce includ triada: cheilită, glosită, gingivită	Mentolul, timolul, substanțele gustative mentolate, ce se conțin în pastele dentare şi în gumele de mestecat.	Suspendarea preparatului; excluderea lor din utilizare; spălarea şi gargarismul cavității bucale; remedii antialergice şi antihistaminice.	De evitat produsele ce le conțin.

1	2	3	4
Stomatita de contact ce se manifestă prin edeme, senzația de frigere şi eritemă în locul de contact, formarea veziculelor şi ulcerațiilor	Cafeaua bine solubilă, soluțiile pentru spălarea cavității bune; remediile cosmetice, analgezicele locale, iodurile, anestezicele locale.	Suspendarea preparatului; excluderea din utilizare; spălarea şi gargarismul cavității bucale; remedii antialergice şi antihistaminice.	De evitat produsele ce le conțin.
Eritema multiplă	Tetraciclinele, penicilinele, clindamicina, sulfamidele, salicilații, fenolftaleina, barbituricele; fenitoina, carbamazepina, fenilbutazona, fenazona, meprobamatul, aminofenazona.	Suspendarea preparatului; igiena minuțioasă a cavității bucale, administrarea analgezicelor, antihistaminicelor şi antialergicelor.	Anamneza medicamentoasă minuțioasă.
Reacțiile lichenoide	Alopurinolul, clorochina, hidroxiclorochina, clorpropamida, tolbutamida, tetraciclina, clortiazidolul, dapsonul, practolul, fenotiazinele, chinidina, furosemidul, acidul paraaminosalicilic, sărurile de Au, Bi, Hg, As.		Anamneza medicamnetoasă minuțioasă.
Dereglările asemănătoare cu pemfigusul	D-penicilamina.	Suspendarea preparatului; igiena minuțioasă a cavității bucale, utilizarea remediilor antialergice; terapia corticosteroidă.	
Leziunile lupice eritematoase	Hidralazina, procainamida, fenitoina, izoniazida, metildopa, aminofenazona, tiouracilul.	Suspendarea preparatului; igiena minuțioasă a cavității bucale, administrarea remediilor analgezice, în cazuri severe - terapia corticosteroidă.	Anamneza medicamentoasă minuțioasă.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. XI ed. Mc Graw Hill, Companies Inc., 2009
2. Chris I. van Boxtel et al. Drug Benefits and Risks. John Wilew & sons LTD 2001
3. Goodman and Gillman`s. The Pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., Mc Graw Hill, New York, 2006
4. H. P. Rang et al. Rang & Dale`s Pharmacology, 6th ed. Copyright Elsevier Inc., 2007
5. A. N. Cristea Farmacologie generală. Ediţia a II Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 2006
6. D. A. Harchevici Farmacologie. Ediţia IX. Chişinău, 2009
7. I. Fulga. Farmacologie. Editura medicală, Bucureşti, 2006
8. Lappincott. Farmacologie ilustrată. . Editura medicală Callisto, Bucureşti, 2000
9. V. Ghicavîi Medicamentele şi utilizarea lor raţionelă. Chişinău, 2004
10. V. Ghicavîi Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu. Chişinău, 2009
11. V. Ghicavîi şi coaut. Farmacologie clinică. Chişinău, 2009
12. V. Stroescu. Bazele farmacologice ale practice medicale. Ediţia a VI. Editura medicală, Bucureşti, 1999
13. А. Г. Чучалин. Рациональная фармакотерапия. Том I – VI. Изд. Литтерра. Москва, 2002 – 2005
14. В. Г. Кукес. Клиническая фармакология. Изд. Гоэтар-Медиа. Москва, 2004
15. В. М. Виноградов и др. Фармакология с рецептурой. Спец Лит. Санкт-Петербург, 2004
16. И. Б. Михайлов. Клиническая фармакология. ФОЛИАНТ, Санкт-Петербург, 1998
17. И. В. Маркова, М. В. Неженцев. Фармакология. Изд. СОТИС, Санкт-Петербург 1994
18. Л. С. Страчунский и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007
19. М. Д. Машковский. Лекарственные средства. 16-е издание, Москва, 2010
20. Ю. Б. Белоусов и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. Изд. Гоэтар-Медиа. Москва, 2009